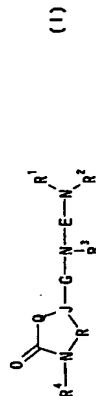




(51) 国際特許分類 C07D 207/277, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14, 413/06, A61K 31/4015, 31/454, 31/4545, 31/496, 31/5377, 31/55, A61P 31/18, 43/00	(11) 国際公開番号 WO00/66551 (43) 国際公開日 2000年11月9日 (09.11.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02765 (22) 国際出願日 2000年4月27日 (27.04.00) (30) 優先権データ 特願平11/12249 1999年4月28日 (28.04.99) JP (71) 出願人 (米国の除外国について) 炭田炭素工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒441-0045 大府府大坂市中央区東区修町四丁目1番1号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国の除外国について) 石原雄二 (SHIHARA, Yūji) [JP/JP] 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮1丁目12番地30号 Ibaraki, (JP) 今村真一 (IMAMURA, Shinichi) [JP/JP] 〒531-0063 大阪府大坂市北区長柄東2丁目3-29-302号 Osaka, (JP) 樋口昌平 (HOSHIGUCHI, Shōhei) [JP/JP] 〒560-0081 大阪府豊中市板橋1丁目10番17号 Osaka, (JP) 西村 紀 (NISHIMURA, Osamu) [JP/JP] 〒305-0812 茨城県つくば市大字東平塚586番地2 Ibaraki, (JP) 神城直之 (KANZAKI, Naoyuki) [JP/JP] 〒567-0867 大阪府茨木市大正町2番15-203 Osaka, (JP)	(81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CZ, DM, DZ, EE, GE, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAP特許 (BF, BI, CF, CG, CI, CM, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーロパ特許 (GH, GM, KE, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO), ARIPO特許 (GH, GM, KE, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) (84) 国際公開番号 炭田炭素工業株式会社 〒991-0103 鹿兒島県鹿兒島市魚崎寺台3丁目54-19 Kagoshima, (JP) (74) 代理人 井根士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.) 〒532-0024 大阪府大坂市淀川区十三本町2丁目17番35号 炭田炭素工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)

(54) Title: CYCLIC AMIDE COMPOUNDS, PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE SAME AND USES THEREOF

(54) 発明の名称 環状アミド化合物、その製造法および用途

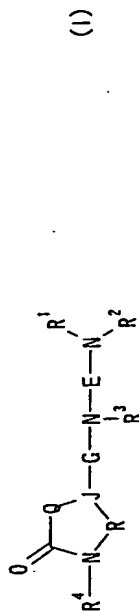


## (57) Abstract

Compounds of general formula (1) or salts thereof, which exhibit excellent CCR5 antagonism and are useful as preventive or therapeutic drugs for HIV infection of human peripheral blood monocytes, particularly AIDS. In said formula R<sup>1</sup> is hydrocarbyl and R<sup>2</sup> is hydrocarbyl having two or more carbon atoms, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with the nitrogen atom adjacent thereto may form a ring which may be substituted. R<sup>3</sup> is optionally substituted hydrocarbyl or a heterocyclic group; R<sup>4</sup> is hydrogen, hydrocarbyl, a heterocyclic group, or the like; E is a divalent chain hydrocarbon group or the like; G is CO or SO<sub>2</sub>; J is nitrogen, a methylene group, or the like; and Q and R are each a divalent C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> chain hydrocarbon group or the like.

## (57) 要約

式:



(式中、R<sup>1</sup>は炭化水素基を、R<sup>2</sup>は炭素数2以上の炭化水素基を示すか、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合して隣接する炭素原子と共に置換基を有しているもよい環を形成してもよく、R<sup>3</sup>は置換基を有しているもよい炭化水素基または複素環基を、R<sup>4</sup>は水素原子、炭化水素基または複素環基等を、Eは2価の鎖状炭化水素等を、GはCOまたはSO<sub>2</sub>を、Jは窒素原子またはメチン基等を、QおよびRは2価のC<sub>1</sub>-3鎖状炭化水素基等を示す。)で表される化合物またはその塩は優れたCCR5拮抗作用を示し、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染、特にAID Sの予防・治療薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	ES	スペイン	LC	セント・ルシア	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LI	リヒテンシュタイン	SK	スロバキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LK	スリランカ	SL	シエラレオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LS	レソト	SN	セネガル
AT	オーストリア	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GR	ギリシャ	LT	リトアニア	TD	チャド
BA	バルバドス	HR	クロアチア	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
BB	バハマ	HU	ハンガリー	MA	モロッコ	TI	トリニダード・トバゴ
BE	ベルギー	IE	アイルランド	MC	モナコ	TR	トルコ
BF	ブルキナファソ	IL	イスラエル	MD	モルドバ	TT	トリニダード
BG	ブルガリア	IN	インド	ME	モンテネグロ	TZ	タンザニア
BR	ブラジル	IS	アイスランド	MK	マケドニア	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	JP	日本	ML	マリ	US	米国
CA	カナダ	KE	ケニア	MR	モーリタニア	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	KG	キルギス	MW	マラウイ	VN	ベトナム
CN	中国	KR	韓国	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	LV	ラトヴィア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	RO	ルーマニア	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ						

## 明 細 書

環状アミド化合物、その製造法および用途

## 5 技術分野

本発明は、後天性免疫不全症候群の治療に有用な環状アミド化合物、その製造法および用途に関する。

## 背景技術

10 近年、AIDS（後天性免疫不全症候群）の治療法としてHIV（ヒト免疫不全ウイルス）プロテアーゼ阻害剤が開発され、従来から使用されてきた2つのHIV逆転写酵素阻害剤と組み合わせることにより、AIDSの治療が格段に進歩したが、AIDS撲滅のためには未だ十分とは言えず、さらに別の作用機構に基づく新しい抗AIDS薬の開発が望まれている。

15 HIVが標的細胞に侵入する際のレセプターとして、CD4が以前から知られているが、最近になってマクロファージ指向性HIVのセカンドレセプターとしてCCR5、T細胞指向性のセカンドレセプターとしてCXCR4と呼ばれる7回膜貫通型でGタンパク質共役型ケモカインレセプターがそれぞれ見い出されており、これらのケモカインレセプターがHIVの感染成立・伝播に必須の役割を果たしていると考えられている。事実、度重なる暴露にもかかわらずHIV感染に抵抗性を示したヒトは、そのCCR5遺伝子がホモに欠失した変異をもっていたとの報告もある。したがって、CCR5拮抗物質は、新しい抗HIV薬となることが期待されている。

20 現在ケモカインレセプター拮抗剤としては、芳香族ウレア誘導体(J. Biol. Chem., 1998, 273, 10095-10098.), ベンズジアゼピン誘導体(特開平9-249570)、サイクラム誘導体(Nat. Med., 1998, 4, 72-77.), スピロピペリジン誘導体(W098/25604, 25605.), アクリジン誘導体(W098/30218), キサンテン誘導体(W098/04554), ハロペリドール誘導体(J. Biol. Chem., 1998, 273, 15687-15692., W098/24325, 02151.), ベンズアゾシン系化合物(特開平9-25572), ペンズイミダゾ

ール誘導体(W098/06703), ビペラジンおよびジアゼピン誘導体(W097/44329), 3位二置換ピペリジン誘導体(特開平9-249566), 4位置換ピペリジン誘導体(W099/04794)、置換ピロリジン誘導体(W099/09984)等が知られているが、現在までにCCR5拮抗物質がAIDSの治療薬として開発された例は未だない。

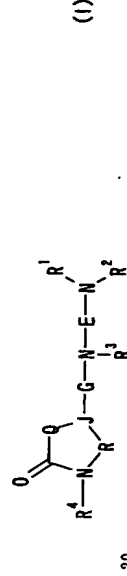
5 一方、ヘテロ原子含有環状化合物の中で、ピロリジン誘導体の生理活性については、下記式(I)で表される構造において、Q=CH<sub>2</sub>, R=CH<sub>2</sub>, J=CH, G=CO, R<sup>3</sup>=Hである化合物が、古くは植物生長調節または除草活性(特開昭51-125746)が、さらには沈痛、消炎作用(Chim. Ther., 1972, 7, 398-403)等が報告されているが、ケモカインレセプター拮抗作用に関する報告は見受けられず、R<sup>3</sup>≠Hである本願化合物についての記載は全く存在しない。

## 発明の開示

本発明者らは、CCR5拮抗作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表わされる又はその塩が、優れたCCR5拮抗作用を示すとともに、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染、特にAIDSの予防・治療として有用であること、さらに経口での吸収性が優れていることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

1) 式:



20 (式中、R<sup>1</sup>は炭化水素基を、R<sup>2</sup>は炭素数2以上の炭化水素基を示し、またR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、R<sup>4</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、GはCOまたはSO<sub>2</sub>を、Jは窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、QおよびRはそれぞれ結合手または

置換基を有しているもよい2個のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基を示す。)で表される化合物またはその塩。

2) R<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基でR<sup>2</sup>がC<sub>2-8</sub>アルキル基またはC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基であるか、またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有しているもよい環を形成しており、R<sup>3</sup>が置換基を有しているもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有しているもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基または置換基を有しているもよい複素環系で、R<sup>4</sup>が水素原子、置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基または置換基を有しているもよい複素環系で、Eがオキソ基以外の置換基を有しているもよいC<sub>2-6</sub>アルキレン基で、GがOまたはS O<sub>2</sub>で、Jが窒素原子または置換基を有しているもよいメチン基で、QおよびRがそれぞれ結合手または置換基を有しているもよいC<sub>1-3</sub>アルキレン基である上記1)記載の化合物。

3) R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有しているもよい環を形成している上記1)または2)記載の化合物。

4) 置換基を有しているもよい環がそれぞれ置換基を有しているもよい1-ピベリジニル基または1-ピベラジニル基である上記3)記載の化合物。

5) 1-ピベリジニル基または1-ピベラジニル基の置換基が(1)ベンゼン環にハロゲン基を有しているもよいフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル、(2)ヒドロキシを有しているもよいジフェニルメチル、(3)ベンゼン環にハロゲンを有しているもよいベンゾイル、(4)2-フェニルエテン-1-イル、(5)ハロゲンを有しているもよいフェニル、(6)ヒドロキシ、(7)フェノキシまたは(8)ベンジルオキシである上記4)記載の化合物。

6) 置換基を有しているもよい環が置換基を有しているもよい1-ピベリジニル基である上記3)記載の化合物。

7) 1-ピベリジニル基の置換基がベンゼン環にハロゲンを有しているもよいベンジル基である上記6)記載の化合物。

8) R<sup>3</sup>が(1)C<sub>1-6</sub>アルキル基、(2)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、(3)ヒドロキシ基を有しているもよいベンジル基、(4)ナフチルメチル基、(5)置換

基として①ハロゲンを有しているもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、②ハロゲンを有しているもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、③フェニル、④シアノ、⑤ベンジルオキシまたは⑥ハロゲン原子を有しているもよいフェニル基、(6)ナフチル基、(7)インダニル基または(8)テトラヒドロナフチル基である上記1)または2)記載の化合物。

9) R<sup>3</sup>が置換基としてC<sub>1-4</sub>アルキルもしくはハロゲンを有しているもよいフェニル基である上記1)または2)記載の化合物。

10) Eがヒドロキシを有しているもよいC<sub>2-6</sub>ポリメチレンである上記1)または2)記載の化合物。

11) R<sup>4</sup>が(1)水素原子、(2)①ハロゲン、②ピリジル、③モルホリノ、④フリル、⑤エチニルまたは⑥C<sub>3-8</sub>シクロアルキルを有しているもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(3)ベンゼン環に①ハロゲン、②C<sub>1-4</sub>アルキル、③ハロゲン-C<sub>1-4</sub>アルキルまたは④C<sub>1-4</sub>アルコキシを有しているもよいフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルまたは(4)C<sub>3-8</sub>シクロアルキルである上記1)または2)記載の化合物

15

12) R<sup>4</sup>が①置換基としてハロゲンまたはフリルを有しているもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基または②ベンゼン環にハロゲンを有しているもよいベンジル基である上記1)または2)記載の化合物。

13) -N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>が置換基を有しているもよい1-ピベリジニル基、Eがトリメチレン基、R<sup>3</sup>が置換基を有しているもよいフェニル基、GがC O、JがCHで、かつQおよびRがそれぞれメチレン基である上記(1)記載の化合物。

14) R-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-R-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、1-ベンジル-R-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、R-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(2-クロロベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、R-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、R-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミドおよびR-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、2,2-トリフルオロエチル-3-ピロリジンカル

25

ルボキサミドから選ばれた化合物またはその塩。

15) 上記1) 記載の化合物のプロドラッグ。

16) 上記1) 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

5 17) ケモカインレセプター拮抗剤で上記16) 記載の組成物。

18) CCR5拮抗剤で上記16) 記載の組成物。

19) HIVの感染症の予防・治療剤で上記16) 記載の組成物。

20) AIDSの予防・治療剤で上記16) 記載の組成物。

21) AIDSの病態進行抑制剤で上記16) 記載の組成物。

10 22) さらにプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤を組み合わせたものとなる上記19) 記載の組成物。

23) 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、アバカビル、ネビラビン、デラビルジンまたはエファビレンツで上記22) 記載の組成物。

15 24) プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビル、アムプレナビルまたはネルフィナビルで上記22) 記載の組成物。

25) 上記(1) 記載の化合物またはそのプロドラッグとプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤とのHIVの感染症の予防・治療のための使用。

26) 式：



(式中の各記号は前記と同意義である。) で表わされる化合物またはその塩と式



(式中、 $\text{R}^5$ はカルボキシ基、またはスルホン酸基またはそれらの塩または反応性誘導体を示し、他の記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはそ

の塩とを反応させることを特徴とする式(I) で表される化合物またはその塩の製造法。

27) 塩基の存在下、式：



5 (式中、Xは脱離基を示し、他の記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩と式：



(式中の記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式(I) で表される化合物またはその塩の製造法、

10 28) 上記1) 記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするケモカイン受容体活性を抑制する方法、

29) ケモカイン受容体活性を抑制する薬剤の製造のための上記1) 記載の化合物の使用、  
に関する。

15  $\text{R}^1$ で示される炭化水素基としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。好ましくは脂肪族鎖式炭化水素基または脂環式炭化水素基である。

20 該脂肪族鎖式炭化水素基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。好ましくはアルキル基である。該アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、3,3-ジメチルプロピル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルプロピル、n-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、

ノニル等の $C_{1-10}$ アルキル基（好ましくは $C_{1-6}$ アルキル等）等が挙げられる。  
 該アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロポベニル、2-メチル  
 アリル、1-プロポベニル、2-メチル-1-プロポベニル、1-ブテニル、2-ブ  
 テニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル  
 、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニ  
 ル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキ  
 セニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニ  
 ル基等が挙げられる。該アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピ  
 ル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチ  
 ニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2  
 -ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ ア  
 ルキニル基が挙げられる。

該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基  
 、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられ  
 る。好ましくはシクロアルキル基である。該シクロアルキル基としては、例えば  
 シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプ  
 チル、シクロオクタチル、シクロノニル等の $C_{3-9}$ シクロアルキル（好ましくは $C_3$   
 -シクロアルキル等）等、また1-インダニル、2-インダニルなどの縮合環が  
 挙げられる。該シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-  
 イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シ  
 クロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-  
 1-イル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。該シクロアルカンジエ  
 ニル基としては、例えば2,4-シクロペンタンジエン-1-イル、2,4-シク  
 ロヘキサンジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサンジエン-1-イル等の $C_4$   
 -シクロアルカンジエニル基等が挙げられる。

該アリール基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、  
 例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、  
 4-インダニル、5-インダニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が好ましく、中でもフ  
 エニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

$R^2$ で示される炭素数2以上の炭化水素基としては、 $R^1$ で示される炭化水素基  
 のうち炭素数2以上のものが挙げられる。好ましくは $R^1$ で述べたもののうち、  
 $C_{2-6}$ アルキルおよび $C_{3-8}$ シクロアルキルである。

$R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有しているもよい環を  
 形成する場合、このような環としては、1個の窒素原子の他にさらに窒素原子、  
 酸素原子、イオウ原子を含む環であつてもよく、その例としてはたとえば、1-  
 アゼチニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、  
 ヘプタメチレンイミノ、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、モルホリノ  
 、チオモルホリノなどの単環、2-イソインドリニル、1,2,3,4-テトラ  
 ヒドロ-2-イソキノリル、1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾ  
 アゼピン-3-イルなどの縮合環、インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-  
 1'-イルなどのスピロ環などの環状アミノ基が挙げられ、該環状アミノ基は該  
 環上の化学的に可能な位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有してい  
 てもよい。

該置換基としては、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、ハロゲン  
 原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、および一般式：  
 $-YR^4$ （式中、 $R^4$ は置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有して  
 いてもよい複素環基を、 $Y$ は結合手（単結合）、 $-CR^4R^4$ 、 $-COO$ 、 $-CO$   
 $-CO-NR^4$ 、 $-CS-NR^4$ 、 $-CO-S$ 、 $-CS-S$ 、 $-CO-NR^4-CO-NR^4$   
 $-C(=NH)-NR^4$ 、 $-NR^4$ 、 $-NR^4-CO$ 、 $-NR^4-CS$ 、 $-NR^4-CO-N$   
 $R^4$ 、 $-NR^4-CS-NR^4$ 、 $-NR^4-CO-O$ 、 $-NR^4-CS-O$ 、 $-NR^4-CO-S$   
 $-NR^4-CS-S$ 、 $-NR^4-C(=NH)-NR^4$ 、 $-NR^4-SO_2$ 、 $-NR^4-NR^4$ 、 $-$   
 $O$ 、 $-O-CO$ 、 $-O-CS$ 、 $-O-CO-O$ 、 $-O-CO-NR^4$ 、 $-O-C(=NH)-$   
 $NR^4$ 、 $-S$ 、 $-SO$ 、 $-SO_2$ 、 $-SO_2-NR^4$ 、 $-S-CO$ 、 $-S-CS$ 、 $-S-C$   
 $O-NR^4$ 、 $-S-CS-NR^4$ 、 $-S-C(=NH)-NR^4$ などを示し、 $R^4$ は水  
 素原子、置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよいアル  
 ケニル基、置換基を有しているもよいアルキニル基、置換基を有しているもよい  
 アリール基、置換基を有しているもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケ  
 ニル基、置換基を有しているもよい複素環基、スルホン酸由来のアシル基、カル

ボン酸由来のアシル基等を示す)で表される基などが挙げられる。

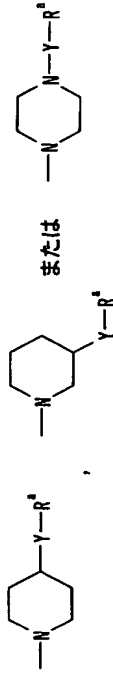
R<sup>o</sup>で示される置換基を有しているもよい炭化水素基の「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。これらの脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基としては R<sup>1</sup>で示される脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基として述べたものがそれぞれ挙げられる。また該炭化水素基の置換基としては、後述の R<sup>3</sup>で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」における置換基として述べたものが挙げられる。

前記 R<sup>o</sup>で示される「置換基を有しているもよい複素環基」としては、後述の R<sup>3</sup>で示される「置換基を有しているもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

前記 R<sup>o</sup>および R<sup>e</sup>で示される置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよいアルケニル基、置換基を有しているもよいアリール基、置換基を有しているもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換基を有しているもよい複素環基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有しているもよいアルキルスルホニル基、置換基を有しているもよいアリールスルホニル基としては後述の R<sup>3</sup>で示される置換基を有しているもよい炭化水素基における置換基としてのべたものが挙げられる。

R<sup>1</sup>および R<sup>2</sup>としては、両者が結合して窒素原子と共に置換基を有しているもよい複素環を形成しているのが好ましい。

さらに好ましくは、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>が式：



(式中、Yおよび R<sup>a</sup>は前記と同意義である)で示される基のときである。ここで、Yと R<sup>a</sup>は前記と同意義を示すが、R<sup>a</sup>は特に置換基を有しているもよいアリール基または置換基を有しているもよい複素環基が好ましい。

Y R<sup>a</sup>としては置換基を有しているもよいベンジル基が特に好ましい。また NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>としては置換基を有しているもよい 4-ベンジル-1-ピペリジンル基が特に好ましい。

R<sup>3</sup>で示される置換基を有しているもよい炭化水素基における炭化水素基としては R<sup>1</sup>で示される炭化水素基と同様なものが挙げられ、なかでも C<sub>1-8</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、アリール基が好ましい。これらの例も R<sup>1</sup>で述べたものが挙げられる。

R<sup>3</sup>で示される置換基を有しているもよい複素環基における複素環基としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種(好ましくは 1 ないし 2 種)を少なくとも 1 個(好ましくは 1 ないし 4 個、さらに好ましくは 1 ないし 2 個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

該芳香族複素環基としては、芳香族単環式複素環基(例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基)及び芳香族縮合複素環基[例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンズエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ [1,5-a]ピリジニル、イミダゾ [1,2-a]ピリジニル、イミダゾ [1,5-a]ピリジニル、イミダゾ [1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ [1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-

a) ビリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ビリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なる1または2個が縮合した複素環）などが挙げられる。

該非芳香族複素環基としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

R<sup>3</sup>で示される置換基を有しているもよい炭化水素基における置換基およびR<sup>3</sup>で示される置換基を有しているもよい複素環基における置換基としては、例えば置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよいアルケニル基、置換基を有しているもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換基を有しているもよい複素環基、置換基を有しているもよいアミノ基、置換基を有しているもよいイミドイル基、置換基を有しているもよいアミノ基、置換基を有しているもよい水酸基、置換基を有しているもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有しているもよいカルバモイル基、置換基を有しているもよいチオカルバモイル基、置換基を有しているもよいスルファモイル基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、シアノ基、ニトロ基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有しているもよいアルキルスルフィニル基、置換基を有しているもよいアルキルホルニル基、置換基を有しているもよいアリールスルフィニル基、置換基を有しているもよいアリールホルニル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換しているもよい。

置換基としての「置換基を有しているもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフ

チレニル等のC<sub>6-14</sub>アリール基等が挙げられる。ここで、アリール基の置換基としては、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換しているもよい。

置換基としての「置換基を有しているもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基等が挙げられる。

ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した「置換基を有しているもよいアリール基」における置換基と同様な数の置換基と同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有しているもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルケニル基等が挙げられる。

ここで、置換基を有しているもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した「置換基を有しているもよいアリール基」における置換基と同様な数の置換基と同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有しているもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、3, 3-ジメチルプロピル、3, 3-ジメチルプロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等が挙げられる。ここで、アルキル基の置換基としては、前記した「置換基を有しているもよいアリール基」における置換基と同様な数の置換基と同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有しているもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチ

ル-2-ブテンニル、1-ペンテンニル、2-ペンテンニル、3-ペンテンニル、4-ペンテンニル、4-メチル-3-ペンテンニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等が挙げられる。ここで、アルケニル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基が挙げられる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基）及び芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリ

ル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ（1,2-b）ピリダジニル、ピラゾロ（1,5-a）ピリジン、イミダゾ（1,2-a）ピリジン、イミダゾ（1,5-a）ピリジン、イミダゾ（1,2-b）ピリダジニル、イミダゾ（1,2-a）ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ（4,3-b）ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なる複素環2個が縮合した複素環）などが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピベリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としては、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等）等が挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ基」、「置換基を有していてもよいイミドイル基」、「置換基を有していてもよいアミジノ基」、「置換基を有していてもよい水酸基」及び「置換基を有していてもよいチオール基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（例えば $C_{1-6}$ アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル等）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル等）、 $C_{3-14}$ アリール



スルホニル（例えばベンゼンスルホニル、p-トールエンズルホニル等）、ハロゲン化されているもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）等が挙げられるが、置換基としての「置換基を有しているもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換基を有しているもよいイミドイル基（例えば、 $C_{1-6}$ アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等）などで置換されているもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒にあって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ベンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等）等を有しているもよい1-ピペラジニル等の3〜8員（好ましくは5〜6員）の環状アミノなどが挙げられる。

「置換基を有しているもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、N-モノ置換カルバモイル基及びN,N-ジ置換カルバモイル基が挙げられる。

「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ベンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等）、複素環基（例えば前記した $R^9$ で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」における置換基としての「複素環基」と同様のもの等）等が挙げられる。該低級アルキル基、シク

ロアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基は置換基を有しているもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換基を有しているもよいアミノ基（該アミノ基は、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ベンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ヒバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等）等の1又は2個を置換基として有しているもよい）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換基を有しているもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換基を有しているもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個（好ましくは1又は2個）置換しているのが好ましい。

「N,N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ベンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にあって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピベ

ラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール基等）等を有しているより1-ピペラジニルカルボニル等の3〜8員（好ましくは5〜6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

「置換基を有しているよりチオカルバモイル基」の置換基としては、前記した「置換基を有しているよりカルバモイル基」の置換基と同様のものが挙げられる。

10 「置換基を有しているよりスルフアモイル基」としては、無置換のスルフアモイルの他、N-モノ置換スルフアモイル基及びN、N-ジ置換スルフアモイル基が挙げられる。

15 「N-モノ置換スルフアモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するスルフアモイル基を意味し、該置換基としては、N-モノ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

「N、N-ジ置換スルフアモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するスルフアモイル基を意味し、該置換基としては、N、N-ジ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

20 「エステル化されているよりカルボキシル基」としては遊離のカルボキシル基の他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

25 「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル基等が好ましい。

「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1

1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC<sub>7-12</sub>アリールオキシカルボニル基等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC<sub>7-10</sub>アラルキルオキシカルボニル基等（好ましくは、C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

5 該「アリールオキシカルボニル基」、「アラルキルオキシカルボニル基」は置換基を有しているより、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイル基の置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。

10 置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」としては、水素原子又は前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したものが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1-6</sub>アルカノイル、ペンゾイル等のアシルが挙げられる。

15 置換基としての「置換基を有しているよりアルキルスルフィニル基」及び「置換基を有しているよりアルキルスルホニル基」におけるアルキルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等の低級アルキル基が挙げられる。

20 置換基としての「置換基を有しているよりアリールスルフィニル基」及び「置換基を有しているよりアリールスルホニル基」におけるアリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC<sub>6-14</sub>アリール基等が挙げられる。

25 これらのアルキル、アリールの置換基としては、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換して

いてもよい。

R<sup>4</sup>で示される置換基を有しているもよい炭化水素基はR<sup>3</sup>で示される置換基を有しているもよい炭化水素基と同様なものが挙げられ、またR<sup>4</sup>で示される置換基を有しているもよい複素環基はR<sup>3</sup>で示される置換基を有しているもよい複素環基と同様なものが挙げられる。

Eで示されるオキシ基以外の置換基を有しているもよい2価の鎖状炭化水素基における2価の鎖状炭化水素基としては例えば、メチレン、エチレン等のC<sub>1-10</sub>アルキレン、エチニレン等のC<sub>2-6</sub>アルケニレン、エチニレン等のC<sub>2-6</sub>アルキニレン等が挙げられる。好ましいものはC<sub>1-6</sub>アルキレンであり、もつとも好ましいものはトリメチレンである。

該2価の炭化水素基の置換基は、オキシ基以外のものであればよく、その具体例としては、たとえば、置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基、置換基を有しているもよいシクロアルキル基、置換基を有しているもよいシクロアルケニル基、エステル化されているもよいカルボキシ基、置換基を有しているもよいカルバモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換基を有しているもよいアミノ基、置換基を有しているもよい水酸基、置換基を有しているもよいチオール（メルカプト）基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有しているもよいアリールスルホニル基、置換基を有しているもよいアロゲン（例、フッ素、塩素、臭素など）、ニトロ、シアノなどが挙げられる。置換基の数が1〜3であってもよい。これらの置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基、置換基を有しているもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、エステル化基を有しているもよいカルボキシ基、置換基を有しているもよいカルバモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換基を有しているもよいアミノ基、置換基を有しているもよい水酸基、置換基を有しているもよいチオール（メルカプト）基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有しているもよいアルキルスルホニル基、置換基を有しているもよいアリールスルホニル基は、前記R<sup>3</sup>で示される置換基を有しているもよい複素環基における置換基として述べたものと同様なものが挙げられる。

Jで示される置換基を有しているもよいメチン基における置換基としては前

記R<sup>3</sup>で示される置換基を有しているもよい複素環基における置換基として述べたものと同様なものが挙げられる。

QおよびRで示される置換基を有しているもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基における2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基としては、Eで示されるオキシ基以外の置換基を有しているもよい2価の鎖状炭化水素基における2価の鎖状炭化水素基のうち、炭素数1〜3のものが挙げられる。

QおよびRで示される置換基を有しているもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基における置換基としては、Eで示されるオキシ基以外の置換基を有しているもよい2価の鎖状炭化水素基における置換基と同様なものが挙げられる。

R<sup>6</sup>で示されるカルボキシ基またはスルホン酸基の塩としては、たとえばナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属との塩、たとえばカルシウム、マグネシウム、ストロンチウムなどのアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

R<sup>6</sup>で示されるカルボキシ基の反応性誘導体としてはたとえば酸ハライド、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステルなどの反応性誘導体がアシル化反応に供される。酸ハライドとしてはたとえば酸クロライド、酸ブロマイドなどが、混合酸無水物としてはモノC<sub>1-6</sub>アルキル炭酸混合酸無水物（たとえば遊離酸とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ（p-ニトロベンジル）炭酸、モノアリル炭酸などの混合酸無水物）、C<sub>1-6</sub>脂肪族カルボン酸混合酸無水物（たとえば遊離酸と酢酸、トリクロロ酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバリン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸などの混合酸無水物）、C<sub>7-12</sub>芳香族カルボン酸混合酸無水物（たとえば遊離酸と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸などの混合酸無水物）、有機スルホン酸混合酸無水物（たとえば遊離酸とメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸などの混合酸無水物）などが、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド（たとえば遊離酸とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾールなどの酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物はC<sub>1-</sub>

アルキル基（例、メチル、エチル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素等）、オキシ基、チオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ等）などで置換されていてもよい。）などがあげられる。

5 活性エステルとしてはβ-ラクタムおよびペプチド合成の分野でこの目的に用いられるものはすべて利用でき、たとえば有機リン酸エステル（たとえばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステルなど）のほかp-ニトロフエニルエステル、2, 4-ジニトロフエニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフエニルエステル、N-ヒドロキシサクシニミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステルなどがあげられる。活性チオエステルとしては芳香族複素チオール化合物とのエステル（たとえば2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステルなどで、これらの複素環は $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素等）、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ等）などで置換されていてもよい。）が挙げられる。

$R^5$ で示されるスルホン酸基の反応性誘導体としてはたとえばスルホニルハライド（例、スルホニルクロライド、スルホニルブルマイドなど）、スルホニルアジド、それらの酸無水物などが挙げられる。

Xで示される脱離基としては、たとえばハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど）などが挙げられる。

本発明の式（I）で表わされる化合物の塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p

ートルエンスルホン酸塩など）等のほか、塩基との塩（たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルの有機塩基との塩）を形成していてもよい。

尚、一般式（I）で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよく、以下、塩、水和物も含め化合物（I）と称する。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物をいう。

化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）がアミノ基を有する場合、酸アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、デトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、バルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I）がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自公知の方法によって製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発

「第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下に化合物(I)に変化するものであってもよい。

化合物(I)のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、化合物(I)のプロドラッグがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等)や有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等)などとの塩が挙げられる。

化合物(I)のプロドラッグがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸、重炭酸、半酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

また、化合物(I)のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

化合物(I)は分子内に1ないしそれより多い不斉炭素有する場合があるが、これら不斉炭素に関しR配置、S配置のいずれも本発明に包含される。

本明細書において特に断らない限り、低級アルキル基、低級アルコキシ基等を示す「低級」とは炭素数1-6の鎖状、分枝状、または環状の炭素鎖を意味する。

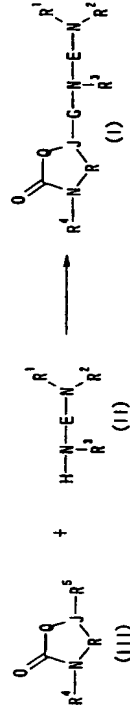
式(II)~(VI)で表される化合物において、塩基性基または酸性基を有する化合物はそれぞれ酸付加塩との塩または塩基との塩を形成しうる。これらの酸付加塩および塩基との塩は前記式(I)で表される化合物の塩として述べたものと同様のものが挙げられる。以下それぞれの式で表される化合物をその塩を含めて化合物(式の符号)と略す。たとえば式(II)で表される化合物およびその塩を

単に化合物(II)という。

化合物(I)は、例えば以下に示される方法等によって製造される。

# 製造法1

下式で示すとおり、化合物(II)と化合物(III)とを反応させることにより化合物(I)を製造することができる。



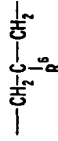
(式中、各記号は前記と同意義である。)

この反応は、通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該溶媒としては、たとえばエーテル系溶媒(例、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、ハロゲン系溶媒(例、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなど)、芳香族系溶媒(例、トルエン、クロロベンゼン、キシレンなど)、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルミルアミド(DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。この反応は通常化合物(II)に対し、化合物(III)1ないし5当量、好ましくは1ないし3当量反応させることにより行われる。反応温度は-20℃から50℃、好ましくは0℃ないし室温であり、反応時間は通常5分から100時間である。またこの反応においては塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。該塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩、有機酸塩などがあげられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの3級アミン類が好ましい。反応性誘導体には酸無水物、酸ハライド(例えば酸クロリド、酸ブロミド)、活性エステルなどがあげられ、中でも酸ハライドが好ましい。該塩基の使用量は、化合物(II)に対し、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量であ

る。

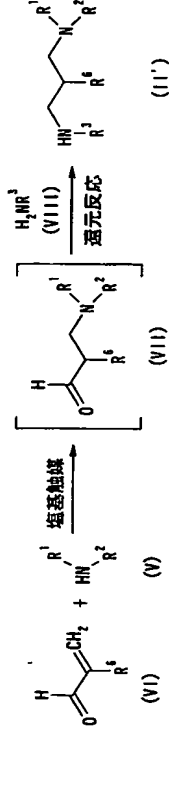
カルボン酸からアシル化する場合には、不活性溶媒中（例えば、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル）、化合物 (II) 1 当量に対し 1 ないし 1.5 当量のカルボキシ酸とを 1 ないし 1.5 当量のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) などの脱水縮合剤存在下反応させることにより行われる。この反応は通常室温下に行われ、反応時間は 0.5 ないし 2.4 時間である。

この方法において用いられる化合物 (II) において、E で示されるオキシ基以外の基で置換されていてもよい 2 価の鎖状炭化水素基が式：



(式中、R<sup>6</sup>はオキシ基以外の置換基を示す。) で表される基である場合、

たとえば、Synthetic Comm., 1991, 20, 3167-3180. に記載の方法によって製造することができる。すなわち、アミンアミド類の不飽和結合に対する付加反応を利用して、つぎの方法によって製造することができる。



R<sup>6</sup>で示されるオキシ基以外の置換基は、E で示されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい 2 価の鎖状炭化水素基におけるオキシ基以外の置換基を意味する。

アクロレイン誘導体 (VI) と化合物 (V) を反応させ、ついで生成物に還元条件下化合物 (VIIII) を反応させることにより得ることができる。化合物 (VI) と化合物 (V) の反応は通常反応に不活性な溶媒中塩基の存在下に行われる。該塩基としては 1) 強塩基例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化合物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシ

ルアミド、リチウムヘキサメチルシラジド、ナトリウムヘキサメチルシラジド、カリウムヘキサメチルシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなど) など、2) 無機塩基例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど、3) 有機塩基等例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン)、DBN (1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5-エン) などのアミン類あるいはピリジン、イミダゾール、2,6-オルチジンなどの塩基性複素環化合物などが挙げられる。該溶媒としては、前記化合物 (II) と化合物 (III) との反応において述べた溶媒が挙げられ、これらを単独または混合して用いることができる。この反応において化合物 (VII) が得られる。

化合物 (VII) と化合物 (VIIII) との反応における還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。これらの還元剤の使用量は化合物 (VII) に対し通常 1~10 当量、好ましくは 1~4 当量である。反応温度は -20~50℃、好ましくは 0℃~室温であり、反応時間は 0.5~2.4 時間である。

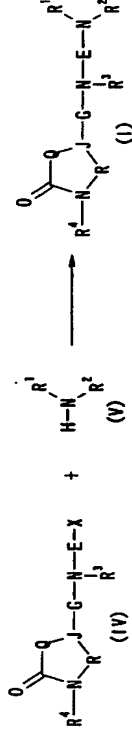
接触還元法は触媒量のランネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素などの金属接触と不活性溶媒中 (例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等のアルコール性溶媒)、室温ないし 100℃、水素圧が 1 気圧から 10 気圧において、1 ないし 48 時間反応させることにより得られる。

この方法において用いられる化合物 (II) はたとえば Chem. Pharm. Bull. 47(1) 28-36 (1999)、特開昭 56-53654 などに記載の方法またはそれらに準じた方法により製造することができる。

この方法において用いられる化合物 (III) はたとえば J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1415., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4549. や J. Org. Chem., 1956, 21, 1087. などに記載の方法またはそれらに準じた方法により製造することができる。

#### 5 製造法 2

下式で示すとおり、化合物 (IV) と化合物 (V) とを反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。



(式中、各記号は前記と同意義である。)

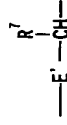
この反応は例えば、オーガニックファンクショナルグループプレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 記載の方法に準じて行うことができる。

この反応は通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該性溶媒としてアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド (DMSO) などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、アセトン、エタノールなどが好ましい。反応温度は通常室温ないし100℃、好ましくは室温ないし50℃であり反応時間は通常0.5ないし1日である。この反応は通常は化合物 (IV) に対し1ないし3当量の塩基を加えるが、必ずしも必須ではない。該塩基としては、上記化合物 (II) と化合物 (III) との反応に用いた塩基を用いることができる。

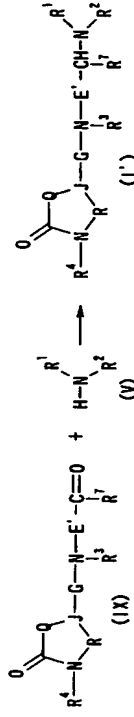
この反応において原料として用いられる化合物 (IV) は化合物 (III) を原料にして公知の一般的方法により合成することができる。

#### 25 製造法 3

化合物 (I) 中、E が式：



(式中、E' はEから炭素1個を減じた基を、R' は水素原子または炭化水素基を示す。) で表される化合物は、下式で示すとおり、式 (IX) で表される化合物と式 (V) で表される化合物とを還元条件下反応させることによって製造することができる。



(式中、各記号は前記と同意義である。)

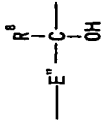
E' で示されるEから炭素1個を減じた基は、オキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基であって、Eから炭素1個を減じた基である。R' で示される炭化水素基としては、Eで示されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基におけるオキシ基以外の置換基として述べた、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基のうち、それぞれ無置換のアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基を意味する。

この反応は化合物 (IX) と化合物 (V) とを通常適当な溶媒 (例、水、アルコール系、エーテル系、ハロゲン系、アセトニトリル、これらの2種以上の混合溶媒等) 中、必要により、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸性物質を添加し、アルキル基にカルボニル基が付加した化合物 (1~5当量、好ましくは1~1.5当量) と、還元剤の存在下に行われる。該還元剤およびその他の条件は製造法1記載の方法が利用できる。

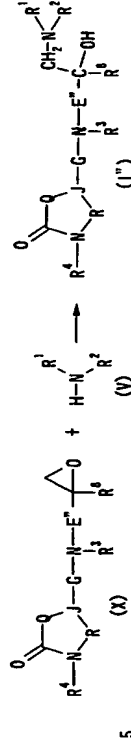
この反応において原料として用いられる化合物 (IV) は化合物 (III) を原料にして公知の一般的方法で製造することができる。

#### 製造法 4

化合物 (I) 中、E が式：



(式中、E' は E から炭素 2 個を減じた基を示し、R<sup>6</sup> は炭化水素基を示す。) で表される化合物は、式 (X) で表される化合物と式 (V) で表される化合物とを反応させることによって製造することができる。



(式中各記号は前記と同意義である。)

E'' で示される E から炭素 2 個を減じた基は、オキシ基以外の置換基を有していてもよい 2 価の鎖状炭化水素基であって、E から炭素 2 個を減じた基である。R<sup>6</sup> で示される炭化水素基としては、R<sup>7</sup> で示される炭化水素基として述べたものが挙げられる。

この反応は溶媒の存在下または不存在下に行われる。該溶媒としては前記化合物 (II) と化合物 (III) との反応において述べたものを挙げることができる。この反応においては反応を加速するために、ルイス酸たとえば無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化鉄 (II)、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化コバルト塩化銅 (II)、三フッ化ホウ素エーテレート等または前記の該塩基類を触媒として行うことができる。反応温度は通常 -40℃ ~ 180℃ である。

この反応において原料化合物として用いられる化合物 (X) は化合物 (III) を原料にして公知の一般的方法で製造することができる。

#### 製造法 5

化合物 (XI) と化合物 (XII) とを反応させて、化合物 (I) を製造することができる。



(式中、X' は脱離基を示し、他の記号は前記と同意義である。)

X' で示される脱離基としては、X で示される脱離基として述べたものが挙げられる。

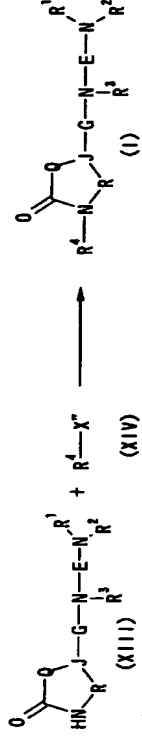
この反応は製造法 2 の方法に準じて行うことができる。

この反応において原料として用いられる化合物 (XII) は化合物 (V) から公知の一般的方法を用いて製造することができる。

この反応において原料として用いられる化合物 (XI) は化合物 (III) と化合物 (VIII) とを製造法 1 の方法に準じて反応させることにより製造することができる。

#### 製造法 6

下式で示すとおり、化合物と化合物 (XIV) を反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。



この反応は、上記製造法 2 に準じて行うことができる。また X'' で示される脱離基としては、X で示される脱離基として述べたものが挙げられる。

本発明の化合物 (I) は、他の HIV の感染症の予防・治療剤 (特に、AIDS の予防・治療剤) と組み合わせ用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、HIV の感染症の予防・治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを混合して投与するためのキット製品 (例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと 2 種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品 (例えば



、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じて、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明の医薬組成物含まれる。

5 本発明の化合物 (I) と組み合わせて用いられる、他の HIV の感染症の予防・治療剤の具体的な例としては、ジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタビン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine)、アバカビル (abacavir)、アデフォビル (adefovir)、アデフォビル ジボギキシル (adefovir dipivoxil)、フォジブジン チドキシル (fozivudine tidoxil) などの核酸系逆転写酵素阻害剤；ネビラビン (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine)、エファアビレンツ (efavirenz)、ロピリド (loviride)、イムノカル (immunocal)、オルチプラズ (oltipraz) などの非核酸系逆転写酵素阻害剤 (イムノカル (immunocal)、オルチプラズ (oltipraz) などのように抗酸化作用を有する薬剤も含む)；サキナビル (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、インジナビル (indinavir)、ネルフイナビル (nelfinavir)、アムプレナビル (amprenavir)、バリナビル (palinavir)、ラシナビル (lasinavir) などのプロテアーゼ阻害剤；などが挙げられる。

15 核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタビン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine) などが好ましく、非核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ネビラビン (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine) などが好ましく、プロテアーゼ阻害剤としては、サキナビル (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、インジナビル (indinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir) などが好ましい。

25 本発明の化合物 (I) は、上記したプロテアーゼ阻害剤、核酸系逆転写酵素阻害剤などの他、例えば、T 細胞指向性 HIV-1 のセカンドレセプターである CXCR4 の拮抗剤 (例、AMD-3100 など)、HIV-1 の表面抗原に対する抗体や HIV-1 のワクチンとも組み合わせて用いることができる。

本発明の化合物 (I) は、CCR5 拮抗作用、とりわけ強い CCR5 拮抗作用を

有するので、人における種々の HIV の感染症、例えば AIDS の予防ならびに治療のために使用される。本発明の化合物 (I) は、低毒性で安全に使用することができ。

5 本発明の化合物 (I) は、CCR5 拮抗剤として、例えば AIDS 予防治療剤および AIDS の病態進行抑制剤として使用することができる。

化合物 (I) の 1 日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人 (体重 50 Kg) 1 人当たり活性成分 [化合物 (I)] として約 5 から 1000 mg、好ましくは約 10 から 600 mg であり、さらに好ましくは約 10 ~ 300 mg であり、とりわけ好ましくは約 15 ~ 150 mg であり、1 日当たり 1 回又は 2 から 3 回にわけて投与する。

10 また、化合物 (I) と逆転写酵素阻害剤または/およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて用いる場合、逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の投与量は、例えば通常の投与量の約 1/200 ないし 1/2 以上、約 2 ないし 3 倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2 種またはそれ以上の薬剤を組み合わせて用いる場合に、ある 1 つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の投与量は例えば以下に示すとおりである。

20 ジドブジン：100 mg  
ジダノシン：125 ~ 200 mg  
ザルシタビン：0.75 mg  
ラミブジン：150 mg  
スタブジン：30 ~ 40 mg  
25 サキナビル：600 mg  
リトナビル：600 mg  
インジナビル：800 mg  
ネルフィナビル：750 mg

また、化合物 (I) と逆転写酵素阻害剤または/およびプロテアーゼ阻害剤と

を組み合わせて用いる場合の具体的な実施態様を以下に示す。

①成人（体重50Kg）1人当たり、化合物（I）約10～300mgを、ジドブジン約50～200mgと併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内の時間差において投与してもよい。

②成人（体重50Kg）1人当たり、化合物（I）約10～300mgを、サキナビル約300～1200mgと併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内の時間差において投与してもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、参考例、実験例、製剤例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

以下に記載の遺伝子操作法は、成書（Maniatisら、モレキュラー・クロニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年）に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコルに記載されている方法に従った。

実施例1

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例3で得られた化合物(400mg、純度<sup>1</sup>H NMRより80%)、4-ベンジルピペリジン(0.239ml、1.4mmol)、ヨウ化カリウム(225mg、1.4mmol)、炭酸カリウム(282mg、2.0mmol)、アセトニトリル(20ml)の混合物を100℃で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に水(15ml)を加え酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル10g、酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1）に付した。目的画分を減圧濃縮後、残留物をジエチルエーテルに溶解し、1N塩化水素（ジエチルエーテル溶液、2ml）を加えて沈殿物を採取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(282mg、0.6mmol、収率44%)を吸湿性の淡黄色アモルファス

として得た。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.35-1.65 (2H, m), 1.75-2.1 (5H, m), 2.45 (1H, dd, J=8.7, 17.7Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.63 (2H, d, J=6.8Hz), 2.77 (3H, s), 2.8-3.0 (2H, m), 3.0-3.7 (7H, m), 3.75-3.9 (2H, m), 7.2-7.45 (7H, m), 7.45-7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 67.69; H, 7.78; Cl, 7.40; N, 8.77. Found: C, 67.58; H, 7.75; Cl, 7.17; N, 8.59.

実施例2

1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-*N*-[3-(1-ピペリジニル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

ピペリジンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率48%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.3-2.1 (8H, m), 2.46 (1H, dd, J=9.0, 17.2Hz), 2.66 (1H, dd, J=6.0, 17.2Hz), 2.75-3.2 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.2-3.65 (3H, m), 3.42 (1H, t, J=10.0Hz), 3.57 (1H, dd, J=5.5, 10.0Hz), 3.75-3.95 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.5-7.7 (3H, m).

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.2H<sub>2</sub>O: C, 62.63; H, 7.99; Cl, 9.24; N, 10.96. Found: C, 62.63; H, 7.80; Cl, 9.19; N, 10.99.

実施例3

*N*-[3-(シクロヘキシル(メチル)アミノ)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

*N*-メチルシクロヘキシルアミンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率12%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.0-2.1 (12H, m), 2.47 (1H, dd, J=9.7, 17.1Hz), 2.65 (1H, dd, J=6.1, 17.1Hz), 2.78 (3H+3H, s), 3.0-3.5 (4H, m), 3.43 (1H, t, J=9.7Hz), 3.57 (1H, dd, J=5.4, 9.7Hz), 3.7-4.0 (2H, m), 7.3-7.45 (2H, m), 7.5-7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.8H<sub>2</sub>O: C, 62.56; H, 8.50; Cl, 8.39; N, 9.95. Found: C, 62.46; H, 8.48; Cl, 8.34; N, 9.86.

## 実施例4

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-[3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

- 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率39%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 2.0-2.2 (2H, m), 2.44 (1H, dd, J=9.8, 16.8Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.1-3.7 (9H, m), 3.75-4.0 (2H, m), 4.45 (2H, s), 7.15-7.45 (6H, m), 7.45-7.7 (3H, m).

Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·HCl·1.1H<sub>2</sub>O: C, 64.37; H, 7.25; Cl, 7.92; N, 9.38. Found: C, 64.35; H, 7.08; Cl, 7.49; N, 9.33.

## 実施例5

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-[3-(1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

- 1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率33%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.9-2.15 (2H, m), 2.45 (1H, dd, J=9.5, 17.9Hz), 2.65 (1H, dd, J=5.7, 17.9Hz), 2.76 (3H, s), 2.95-3.4 (9H, m), 3.41 (1H, t, J=9.8Hz), 3.56 (1H, dd, J=5.3, 9.8Hz), 3.6-3.95 (4H, m), 6.62 (2H, s), 7.28 (4H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 66.32; H, 6.79; N, 8.00. Found: C, 66.23; H, 6.71; N, 7.95.

## 実施例6

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-[3-(4-フェニル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

- 4-フェニルピペリジン塩酸塩を用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率42%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.7-2.3 (6H, m), 2.45 (1H, dd, J=9.0, 17.3Hz), 2.65 (1H, dd, J=5.7, 17.3Hz), 2.77 (3H, s), 2.8-4.0 (12H, m), 6.67 (2H, s), 7.25-7.65 (10H, m).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0.8H<sub>2</sub>O: C, 65.51; H, 7.07; N, 7.64. Found: C, 65.53; H, 6.97; N, 7.65.

## 実施例7

N-[3-(4-アセトアミド-4-フェニル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

- 4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン塩酸塩を用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率40%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.85-2.8 (8H, m), 2.07 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.1-3.7 (9H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 7.25-7.7 (10H, m).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·HCl·1.4H<sub>2</sub>O: C, 62.48; H, 7.45; Cl, 6.59; N, 10.41. Found: C, 62.56; H, 7.23; Cl, 7.02; N, 10.11.

## 実施例8

N-[3-(インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

- インデン-1-スビロ-4'-ピペリジンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率43%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.45-1.65 (2H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.3-2.55 (3H, m), 2.67 (1H, dd, J=6.2, 17.2Hz), 2.77 (3H, s), 3.2-3.45 (5H, m), 3.42 (1H, t, J=9.8Hz), 3.59 (1H, dd, J=5.4, 9.8Hz), 3.65-3.8 (2H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 6.63 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=5.8Hz), 7.02 (1H, d, J=5.8Hz), 7.25-7.7 (9H, m).

Anal. Calcd for C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·1.0H<sub>2</sub>O: C, 66.53; H, 6.80; N, 7.27. Found: C, 66.60; H, 6.62; N, 7.30.

## 実施例9

N-[3-(4-[ヒドロキシ(ジフェニル)メチル]-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

- 4-[ヒドロキシ(ジフェニル)メチル]ピペリジンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率51%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-2.55 (12H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.8-3.15

(3H, m), 3.17 (1H, t, J=9.1Hz), 3.55-3.8 (3H, m), 7.05-7.55 (15H, m).  
 Anal. Calcd for  $C_{23}H_{29}N_3O_2 \cdot 0.6H_2O$ : C, 73.88; H, 7.55; N, 7.83. Found: C, 73.81; H, 7.58; N, 7.83.

## 実施例10

5  $N$ -[3-(4-ベンジル-1-ピベラジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ- $N$ -フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 2塩酸塩

1-ベンジルピベラジンをを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率51%。

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.9-2.1 (2H, m), 2.44 (1H, dd, J=9.2, 17.1Hz), 2.64 (1H, dd, J=6.5, 17.1Hz), 2.76 (3H, s), 3.15-3.7 (13H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 4.38 (2H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.65 (8H, m).

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{29}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.2H_2O$ : C, 59.02; H, 7.31; Cl, 13.40; N, 10.59. Found: C, 59.00; H, 7.34; Cl, 13.36; N, 10.49.

## 実施例11

15 1-メチル-5-オキソ- $N$ -フェニル- $N$ -[3-(1-ピベラジニル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド

$N$ -[3-(4-ベンジル-1-ピベラジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ- $N$ -フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド(463mg, 1.1mmol)をメタノール(10ml)に溶解し、水酸化パラジウム-炭素(20%, 93mg)を加えて室温で16時間、水素雰囲気下撹拌した。不溶物を濾別し、不溶物をメタノールで洗浄した。濾液を減圧濃縮して表題化合物(364mg, 1.1mmol, 収率99%)を無色油状物として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.6-1.85 (2H, m), 2.15-2.6 (9H, m), 2.6-2.9 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.95-3.2 (1H, m), 3.19 (1H, t, J=8.9Hz), 3.64 (1H, dd, J=6.8, 8.9Hz), 3.65-3.8 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.3-7.55 (3H, m).

## 実施例12

25  $N$ -[3-(4-ベンゾイル-1-ピベラジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ- $N$ -フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

実施例11で得られた化合物(192mg, 0.56mmol)、トリエチルアミン(0.101ml, 0.72mmol)をTHF(5ml)に溶解し、氷冷下で塩化ベンゾイル(0.078ml, 0.67mmol)を

加えて同温度で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し飽和重曹水(15ml)を加え酢酸エチルで(30ml $\times$ 3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0 $\rightarrow$ 9/1 $\rightarrow$ 4/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し $N$ -[3-(4-ベンゾイル-1-ピベラジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ- $N$ -フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド(221mg, 0.49mmol)を得た。得られた化合物をメタノールに溶解し、フマル酸(57mg, 0.49mmol)を加えて減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(228mg, 0.40mmol, 収率72%)を吸湿性の淡黄色アモルファスとして得た。

10  $^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.9-2.15 (2H, m), 2.44 (1H, dd, J=9.0, 17.6Hz), 2.65 (1H, dd, J=6.0, 17.6Hz), 2.76 (3H, s), 3.1-4.0 (15H, m), 6.63 (2H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.65 (8H, m).

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{29}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.9H_2O$ : C, 62.03; H, 6.56; N, 9.65. Found: C, 61.97; H, 6.36; N, 9.35.

## 実施例13

15  $N$ -[3-(4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピベリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ- $N$ -フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

4-(4-フルオロベンゾイル)ピベリジン塩酸塩を用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

20  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.56-1.90 (6H, m), 1.97-2.44 (5H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.85-3.26 (5H, m), 3.58-3.80 (3H, m), 7.06-7.20 (4H, m), 7.34-7.53 (3H, m), 7.95 (2H, dd, J=5.1, 8.8Hz).

## 実施例14

25  $N$ -[3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピベリジニル]プロピル]-1-メチル-5-オキソ- $N$ -フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピベリジンをを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.44-1.95 (7H, m), 2.03-2.91 (10H, m), 2.97-3.25 (3H, m), 3.60-3.84 (3H, m), 7.13-7.54 (9H, m).

## 実施例15

*N*-[3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピベラジニル]プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンをを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56-1.87 (2H, m), 2.16-2.84 (11H, m), 2.93-3.26 (6H, m), 3.56-3.84 (3H, m), 6.69-7.21 (6H, m), 7.29-7.52 (3H, m).

## 実施例16

*N*-[3-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピベラジニル]プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-(ジフェニルメチル)ピペラジンをを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.86 (2H, m), 2.12-2.50 (11H, m), 2.58-2.80 (4H, m), 2.94-3.21 (2H, m), 3.55-3.77 (3H, m), 4.19 (1H, s), 7.07-7.30 (8H, m), 7.33-7.50 (7H, m).

## 実施例17

*N*-[4-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピベリジニル]ブチル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例4で得られた化合物と4-(4-フロオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39-1.64 (4H, m), 1.71-2.43 (9H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.86-3.27 (5H, m), 3.59-3.68 (3H, m), 7.06-7.20 (4H, m), 7.35-7.53 (3H, m), 7.97 (2H, dd, *J*=5.5, 8.9Hz).

## 実施例18

*N*-[4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピベリジニル]ブチル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例4で得られた化合物と4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンをを用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42-1.93 (7H, m), 1.97-2.52 (7H, m), 2.56-2.89 (6H, m),

2.95-3.25 (2H, m), 3.55-3.81 (3H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.23-7.56 (7H, m).

## 実施例19

*N*-[4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピベラジニル]ブチル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例4で得られた化合物と1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンをを用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46-1.64 (4H, m), 2.23 (1H, dd, *J*=9.2, 16.9Hz), 2.33-2.46 (2H, m), 2.53-2.80 (8H, m), 3.00-3.24 (6H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 6.81-7.02 (4H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.35-7.53 (3H, m).

## 実施例20

*N*-[4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピベラジニル]ブチル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例4で得られた化合物と1-(ジフェニルメチル)ピペラジンをを用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.62 (4H, m), 2.08-2.53 (11H, m), 2.58-2.80 (4H, m), 2.93-3.22 (2H, m), 3.54-3.77 (3H, m), 4.20 (1H, s), 7.06-7.51 (15H, m).

## 実施例21

*N*-[5-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピベリジニル]ペンチル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例5で得られた化合物と4-(4-フロオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22-1.63 (6H, m), 1.68-1.92 (4H, m), 1.97-2.40 (5H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.91-3.28 (5H, m), 3.58-3.76 (3H, m), 7.06-7.21 (4H, m), 7.35-7.53 (3H, m), 7.96 (2H, dd, *J*=5.5, 8.8Hz).

## 実施例22

*N*-[2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピベリジニル]エチル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

参考例6-4で得られた化合物と4-(4-フロオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率20%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.75-2.3 (4H, m), 2.43 (1H, dd, J=9.4, 17.6Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.76 (3H, s), 3.05-4.0 (10H, m), 4.05-4.3 (2H, m), 6.66 (2H, s), 7.29 (2H, t, J=8.8Hz), 7.3-7.45 (2H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 8.06 (2H, dd, J=5.5, 8.7Hz).

5 Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·1.5H<sub>2</sub>O: C, 60.60; H, 6.27; N, 7.07. Found: C, 60.68; H, 6.13; N, 7.15.

#### 実施例23

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキシ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

10 参考例7で得られた化合物を用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率69%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.35-1.65 (2H, m), 1.75-2.1 (5H, m), 2.47 (1H, dd, J=9.4, 18.0Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.65 (2H, d, J=7.2Hz), 2.75-3.2 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.2-3.7 (5H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 7.25-7.45 (6H, m), 7.63 (1H, d, J=2.2Hz), 7.72 (1H, d, J=8.4Hz).

15 Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.7H<sub>2</sub>O: C, 58.80; H, 6.47; Cl, 19.28; N, 7.62. Found: C, 58.77; H, 6.41; Cl, 18.91; N, 7.55.

#### 実施例24

*N*-(3,4-ジクロロフェニル)-*N*-(3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル)-1-メチル-5-オキシ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

20 参考例7で得られた化合物と4-(4-フロロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率68%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.7-2.3 (6H, m), 2.4-2.75 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.0-4.0 (12H, m), 7.2-7.4 (3H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.0-8.15 (2H, m).

25 Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.4H<sub>2</sub>O: C, 56.09; H, 5.54; Cl, 18.40; N, 7.27. Found: C, 56.14; H, 5.66; Cl, 17.80; N, 7.22.

#### 実施例25

*N*-[3-(4-ベンジリデン-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキシ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例8-2で得られた化合物(274mg, 1.0mmol)、4-ベンジリデンピペリジン塩酸塩(231mg, 1.10mmol)、THF(10ml)の混合物にトリエチルアミン(0.209ml, 1.5mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(318mg, 1.5mmol)を順に加えて室温で6時間撹拌した。飽和重曹水(15ml)、水(10ml)を加え酢酸エチル(20ml)×

5 3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を力ラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1→6/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物をメタノールに溶解し1N塩化水素(ジエチルエーテル溶液, 2ml)を加えて減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を遠取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(380mg, 0.81mmol, 収率81%)を吸湿性の淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.9-2.15 (2H, m), 2.3-4.0 (17H, m), 2.78 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.25-7.65 (10H, m).

15 Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.7H<sub>2</sub>O: C, 67.47; H, 7.42; Cl, 7.38; N, 8.74. Found: C, 67.48; H, 7.44; Cl, 7.40; N, 8.70.

#### 実施例26

1-メチル-5-オキシ-*N*-(3-(4-フェノキシ-1-ピペリジニル)プロピル)-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

20 4-フェノキシピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率78%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.7-2.35 (7H, m), 2.35-2.55 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.85-3.85 (11H, m), 4.4-4.8 (1H, m), 6.9-7.1 (3H, m), 7.2-7.6 (7H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.8H<sub>2</sub>O: C, 64.20; H, 7.38; Cl, 7.29; N, 8.64. Found: C, 64.17; H, 7.50; Cl, 7.99; N, 8.66.

#### 実施例27

1-メチル-5-オキシ-*N*-フェニル-*N*-(3-(4-[(*E*)-2-フェニルエチル]-1-ピペリジニル)プロピル)-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

4-[(*E*)-2-フェニルエチル]ピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率89%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.55-1.9 (2H, m), 1.9-2.2 (5H, m), 2.46 (1H, dd, J=9.3, 17.2Hz), 2.66 (1H, dd, J=6.3, 17.2Hz), 2.78 (3H, s), 2.85-3.75 (9H, m), 3.75-3.95 (2H, m), 6.30 (1H, dd, J=6.5, 16.0Hz), 6.56 (1H, d, J=16.0Hz), 7.25-7.65 (10H, m).

5 Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 68.23; H, 7.61; Cl, 7.19; N, 8.53. Found: C, 68.18; H, 7.44; Cl, 7.20; N, 8.52.

#### 実施例28

1-メチル-5-オキソ-*N*-[3-(4-フェネチル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

10 4-フェネチルピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率62%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.3-1.85 (5H, m), 1.85-2.15 (4H, m), 2.45 (1H, dd, J=8.7, 17.7Hz), 2.55-3.65 (12H, m), 2.77 (3H, s), 3.75-3.95 (2H, m), 7.2-7.45 (7H, m), 7.5-7.65 (3H, m).

15 Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·HCl·1.0H<sub>2</sub>O: C, 66.98; H, 8.03; Cl, 7.06; N, 8.37. Found: C, 66.99; H, 8.10; Cl, 7.52; N, 8.31.

#### 実施例29

*N*-[3-(4-(ベンジルオキシ)-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

20 4-(ベンジルオキシ)ピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率75%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.7-2.4 (6H, m), 2.46 (1H, dd, J=8.8, 17.4Hz), 2.66 (1H, dd, J=6.1, 17.4Hz), 2.78 (3H, s), 3.0-3.65 (9H, m), 3.75-4.0 (3H, m), 4.64 (2H, s), 7.3-7.45 (2H, m), 7.45 (5H, s), 7.5-7.65 (3H, m).

25 Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 65.27; H, 7.55; Cl, 7.14; N, 8.46. Found: C, 65.27; H, 7.63; Cl, 7.14; N, 8.51.

#### 実施例30

*N*-[3-(4-(ジフェニルメチル)-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

4-(ジフェニルメチル)ピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率70%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.0-1.3 (2H, m), 1.3-1.75 (4H, m), 1.95-2.55 (5H, m), 2.62 (3H, s), 2.8-3.1 (3H, m), 3.13 (1H, t, J=9.2Hz), 3.37 (1H, dd, J=6.1, 9.2Hz), 3.5-3.7 (4H, m), 3.54 (1H, d, J=11.0Hz), 6.57 (2H, s), 7.05-7.55 (15H, m).

Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>·0.3H<sub>2</sub>O: C, 70.41; H, 6.96; N, 6.66. Found: C, 70.48; H, 7.06; N, 6.67.

#### 実施例31

10 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-*N*-(4-メチルフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸 (358mg, 2.5mmol), DMF (0.023ml)、ジクロロメタン (10ml) の混合物に氷冷下、オキサリルクロロド (0.256ml, 3.0mmol) を加えて同温度で15分間、室温まで上昇させながら1時間撹拌した。得られた溶液を参考例9で得られた化合物 (395mg, 1.0mmol)、トリエチルアミン (1.39ml, 10mmol)、ジクロロメタン (15ml) の混合物に撹拌下、-20℃で加え0℃ま

15 で上昇させながら1時間撹拌した。飽和重曹水 (15ml) を加え有機溶媒を減圧留去後、酢酸エチル (15ml × 3) で抽出し有機層を飽和重曹水 (5ml × 3)、飽和食塩水 (5ml) で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を力ラムクロマトグラフィー (シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0-9/1) に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物をメタノールに溶解し1N塩化水素 (ジエチルエーテル溶液, 2ml) を加えて減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 (409mg, 0.84mmol, 収率85%) を吸湿性の淡黄色アモルファスとして得た。

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.3-1.95 (7H, m), 2.11 (1H, dd, J=9.9, 16.5Hz), 2.3-2.6 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.5-3.75 (2H, m), 7.1-7.4 (9H, m).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 67.96; H, 7.98; Cl, 7.16; N, 8.49. Found: C, 67.99; H, 7.94; Cl, 7.45; N, 8.28.

## 実施例32

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(4-*tert*-ブチルフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例11で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い

5 表題化合物を得た。収率75%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.31 (9H, s), 1.35-1.95 (7H, m), 2.11 (1H, dd, *J*=9.6, 16.4 Hz), 2.35-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.55-3.75 (2H, m), 7.1-7.4 (7H, m), 7.51 (2H, d, *J*=8.4 Hz).

Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 69.34; H, 8.48; Cl, 6.60; N, 7.83.  
10 Found: C, 69.27; H, 8.52; Cl, 6.40; N, 7.82.

## 実施例33

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(5-イダニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例12で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い

15 表題化合物を得た。収率69%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.44-1.58 (2H, m), 1.88-2.14 (7H, m), 2.44-2.49 (1H, m), 2.60-2.69 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.81-2.98 (6H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 3.28-3.53 (5H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 7.08 (1H, d, *J*=8.2 Hz), 7.22-7.43 (7H, m).

20 Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl·1.5H<sub>2</sub>O: C, 67.08; H, 8.07; N, 7.82. Found: C, 67.19; H, 7.97; N, 8.01.

## 実施例34

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

25 参考例13で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い

表題化合物を得た。収率88%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.35-1.65 (2H, m), 1.75-2.1 (5H, m), 2.45 (1H, dd, *J*=9.7, 17.7 Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.63 (2H, d, *J*=7.0 Hz), 2.75-3.0 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.0-3.2 (2H, m), 3.2-3.65 (5H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 3.89 (3H, s).

7.13 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 7.2-7.45 (7H, m).

Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 65.83; H, 7.73; Cl, 6.94; N, 8.22.  
Found: C, 65.79; H, 7.70; Cl, 6.98; N, 8.06.

## 実施例35

5 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例14で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い

表題化合物を得た。収率78%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.35-1.7 (2H, m), 1.7-2.1 (5H, m), 2.46 (1H, dd, *J*=8.6, 17.4 Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.63 (2H, d, *J*=6.0 Hz), 2.75-4.1 (1H, m), 2.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.9-7.1 (2H, m), 7.15 (1H, d, *J*=8.2 Hz), 7.2-7.5 (5H, m).

Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.7H<sub>2</sub>O: C, 64.18; H, 7.69; Cl, 6.53; N, 7.74.  
Found: C, 64.21; H, 7.69; Cl, 6.65; N, 7.77.

## 実施例36

15 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジエトキシフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例15で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い

表題化合物を得た。収率78%。

20 <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.40-1.52 (8H, m), 1.82-2.00 (5H, m), 2.46-2.64 (5H, m), 2.70-2.95 (5H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.30-3.56 (6H, m), 4.10-4.22 (4H, m), 6.91-7.02 (2H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.25-7.38 (5H, m).

Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl·1.0H<sub>2</sub>O: C, 64.62; H, 8.05; N, 7.29. Found: C, 64.39; H, 8.11; N, 7.42.

## 実施例37

25 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例16で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い

表題化合物を得た。収率86%。



<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.35-1.65 (2H, m), 1.8-2.1 (5H, m), 2.45 (1H, dd, J=9.6, 17.6Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.64 (2H, d, J=7.2Hz), 2.75-3.65 (9H, m), 2.78 (3H, s), 3.65-3.95 (2H, m), 7.2-7.45 (7H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 62.93; H, 7.08; Cl, 13.76; N, 8.15.

5 Found: C, 63.04; H, 7.14; Cl, 13.60; N, 8.16.

#### 実施例38

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(3-クロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例17で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い  
10 表題化合物を得た。収率79%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.40-1.55 (2H, m), 1.85-2.03 (5H, m), 2.47-2.95 (9H, m), 3.06-3.59 (7H, m), 3.71-3.85 (2H, m), 7.25-7.55 (9H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.7H<sub>2</sub>O: C, 62.71; H, 7.10; N, 8.13. Found: C, 62.77; H, 7.05; N, 8.24.

#### 15 実施例39

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例19で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い  
表題化合物を得た。収率80%。

20 <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.40-1.55 (2H, m), 1.89-2.00 (5H, m), 2.48-2.64 (4H, m), 2.77-2.94 (5H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 3.30-3.55 (5H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 7.20-7.46 (8H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 62.74; H, 6.86; N, 8.13. Found: C, 62.44; H, 6.88; N, 8.27.

#### 25 実施例40

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例20で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い  
表題化合物を得た。収率63%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.43-1.58 (2H, m), 1.88-1.95 (5H, m), 2.47-2.65 (4H, m), 2.77-2.91 (5H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.36-3.55 (4H, m), 3.66-3.82 (2H, m), 7.10-7.49 (8H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·1.0H<sub>2</sub>O: C, 61.88; H, 6.92; N, 8.02. Found: C, 62.14; H, 6.95; N, 8.26.

#### 実施例41

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例21で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い  
10 表題化合物を得た。収率88%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.40-1.58 (2H, m), 1.76-2.07 (5H, m), 2.50-2.64 (4H, m), 2.71-2.94 (5H, m), 3.08-3.29 (3H, m), 3.42-3.56 (4H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 7.19-7.38 (7H, m), 7.53-7.58 (1H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·1.1H<sub>2</sub>O: C, 61.67; H, 6.94; N, 7.99. Found: C, 61.52; H, 6.92; N, 8.29.

#### 実施例42

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例22で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い  
20 表題化合物を得た。収率68%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.40-1.58 (2H, m), 1.89-1.96 (5H, m), 2.47-2.64 (4H, m), 2.77-2.95 (5H, m), 3.01-3.13 (2H, m), 3.32-3.56 (5H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 7.25-7.40 (6H, m), 7.55-7.60 (2H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.75H<sub>2</sub>O: C, 60.50; H, 6.39; N, 7.84. Found: C, 60.70; H, 6.71; N, 8.16.

#### 実施例43

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例23で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い

表題化合物を得た。収率70%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.44-1.57 (2H, m), 1.70-1.85 (5H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 2.39-2.54 (3H, m), 2.64 (3H, s), 2.70-3.05 (4H, m), 3.13-3.45 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 7.16-7.34 (5H, m), 7.65-7.69 (2H, m), 7.85-7.90 (2H, m).  
5 Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 61.47; H, 6.63; N, 7.68. Found: C, 61.43; H, 6.73; N, 7.97.

#### 実施例44

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

10 参考例24で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率50%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1.44-1.51 (2H, m), 1.89-2.01 (5H, m), 2.45-2.63 (4H, m), 2.69-2.96 (5H, m), 3.08-3.85 (9H, m), 7.25-7.38 (5H, m), 8.06 (2H, s), 8.26 (1H, s).

#### 15 実施例45

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例25で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率60%。

20 <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1.45-1.58 (2H, m), 1.69-1.85 (5H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.39-2.54 (3H, m), 2.64 (3H, s), 2.70-3.05 (4H, m), 3.12-3.46 (4H, m), 3.63-3.71 (2H, m), 7.16-7.34 (5H, m), 7.47-7.61 (4H, m).  
Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 59.53; H, 6.46; N, 7.44. Found: C, 59.31; H, 6.54; N, 7.70.

#### 25 実施例46

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-メチル-*N*-(1-ナフチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例26で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率67%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1.43-1.56 (2H, m), 1.86-2.10 (5H, m), 2.58-2.80 (6H, m), 2.86-3.40 (8H, m), 3.47-3.57 (4H, m), 7.23-7.40 (5H, m), 7.54-7.82 (5H, m), 8.09-8.13 (2H, m).

Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·HCl·1.5H<sub>2</sub>O: C, 68.05; H, 7.55; N, 7.68. Found: C, 67.79; H, 7.47; N, 7.62.

#### 5 実施例47

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(3-ピフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例27で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い10 表題化合物を得た。収率85%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.3-2.0 (7H, m), 2.14 (1H, dd, *J*=9.5, 17.3Hz), 2.4-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.6-3.85 (2H, m), 7.1-7.8 (14H, m).  
Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 71.40; H, 7.44; Cl, 6.39; N, 7.57. Found: C, 71.31; H, 7.49; Cl, 6.37; N, 7.53.

#### 15 実施例48

*N*-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例28で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率82%。

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.3-1.95 (7H, m), 2.09 (1H, dd, *J*=10.0, 17.2Hz), 2.35-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.55-3.75 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.9-7.55 (14H, m).  
Anal. Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 69.78; H, 7.41; Cl, 6.06; N, 7.18. Found: C, 69.72; H, 7.42; Cl, 5.94; N, 7.16.

#### 25 実施例49

*N*-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例29で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率78%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.3-1.95 (7H, m), 2.10 (1H, dd, J=9.4, 16.8 Hz), 2.35-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.5-3.75 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.05-7.55 (14H, m).

Anal. Calcd for C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 69.57; H, 7.42; Cl, 6.04; N, 7.16. Found: C, 69.60; H, 7.38; Cl, 6.14; N, 7.18.

#### 実施例50

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-フェニル-*trans*-4-コチニンカルボキサミド 2塩酸塩

参考例10で得られた化合物と *trans*-4-コチニンカルボン酸を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率93%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.42-1.48 (2H, m), 1.83-1.95 (5H, m), 2.60-2.63 (5H, m), 2.69-2.92 (5H, m), 3.02-3.60 (6H, m), 5.04 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.24-7.41 (10H, m), 7.97 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.55 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.77 (1H, d, J=5.2 Hz).

Anal. Calcd for C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·2HCl·1.5H<sub>2</sub>O: C, 62.94; H, 7.10; N, 9.18. Found: C, 62.80; H, 7.29; N, 8.88.

#### 実施例51

1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 68% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.33 (2H, m), 1.40-1.86 (7H, m), 2.23-2.36 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.68-2.90 (3H, m), 2.92-3.12 (2H, m), 3.53 (1H, dd, J = 7.6, 5.4 Hz), 3.64-3.72 (2H, m), 4.33 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.43 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.00-7.30 (15H, m).

Anal. Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 76.41; H, 7.77; N, 8.10. Found: C, 76.37; H, 7.63; N, 8.23.

#### 実施例52

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-1-ジフェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例43で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

5 収率 62% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-2.00 (9H, m), 2.27-2.45 (3H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.81-2.99 (3H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.62 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.71-3.79 (2H, m), 4.18 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.09-7.53 (15H, m).

Anal. Calcd for C<sub>47</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 76.16; H, 7.59; N, 8.33. Found: C, 75.91; H, 7.85; N, 8.35.

#### 実施例53

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-シクロヘキシル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例45で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

15 収率 57% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.86 (19H, m), 2.15-2.32 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.58-2.70 (1H, m), 2.67-3.06 (3H, m), 3.18 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.56-3.94 (4H, m), 7.10-7.50 (10H, m).

20 Anal. Calcd for C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 75.26; H, 8.68; N, 8.23. Found: C, 75.19; H, 8.37; N, 8.32.

#### 実施例54

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-ブチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

25 参考例10と参考例46で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 46% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.05-1.90 (13H, m), 2.22 (1H, dd, J = 16.8, 8.8 Hz), 2.28 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz),

2. 66 (1H, dd, J = 16. 8, 8. 8 Hz), 2. 75-2. 90 (2H, m), 2. 94-3. 45 (4H, m), 3. 62-3. 75 (3H, m), 7. 10-7. 50 (10H, m).

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.5H_2O$ : C, 74. 34; H, 8. 73; N, 8. 67. Found: C, 74. 60; H, 8. 77; N, 8. 89.

#### 5 実施例55

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-5-オキソ-1-フェネチル-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例47で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

10 収率 59% (油状物)。

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1. 12-1. 37 (2H, m), 1. 38-1. 90 (7H, m), 2. 13-2. 31 (3H, m), 2. 51 (2H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 61-2. 85 (5H, m), 2. 92-3. 06 (2H, m), 3. 44 (2H, t like, J = 7. 4 Hz), 3. 54-3. 59 (1H, m), 3. 69 (2H, t like, J = 7. 4 Hz), 7. 07-7. 44 (15H, m).

#### 15 実施例56

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例48で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

20 収率 84% (油状物)。

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1. 10-1. 31 (2H, m), 1. 35-1. 91 (9H, m), 2. 13-2. 32 (3H, m), 2. 49-2. 71 (5H, m), 2. 80-3. 03 (3H, m), 3. 13 (1H, t, J = 9. 0 Hz), 3. 22-3. 43 (2H, m), 3. 59-3. 74 (3H, m), 7. 10-7. 48 (15H, m).

#### 実施例57

25 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例49で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 81% (油状物)。

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1. 15-1. 85 (9H, m), 2. 05-2. 34 (3H, m), 2. 50 (2H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 65-2. 83 (3H, m), 2. 94-3. 10 (2H, m), 3. 51 (1H, dd, J = 8. 0, 5. 8 Hz), 3. 64-3. 72 (2H, m), 3. 78 (3H, s), 4. 27 (1H, d, J = 14. 8 Hz), 4. 36 (1H, d, J = 14. 8 Hz), 6. 80-6. 86 (2H, m), 7. 07-7. 45 (12H, m).

#### 5 実施例58

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

実施例57で得られた化合物 (65 mg, 0. 12mmol) のアセトニトリル/水 (1. 5mL/0. 5mL) 混合溶液中に、0°CでCAN (132 mg, 0. 24mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。CAN (66 mg, 0. 12mmol) を追加し、室温で14時間撹拌した。反応液に水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL×2) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 20 g, 酢酸エチル/メタノール = 9/1で溶出) で精製し表題化合物 (25 mg, 50% 油状物) を得た。

15  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1. 10-1. 33 (2H, m), 1. 38-1. 87 (7H, m), 2. 08-2. 32 (3H, m), 2. 51 (2H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 59-2. 85 (3H, m), 3. 09-3. 28 (2H, m), 3. 55-3. 75 (3H, m), 5. 42 (1H, br), 7. 10-7. 49 (10H, m).

MS  $m/z$  = 420 (MH<sup>+</sup>).

#### 20 実施例59

1-ベンジル-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例18と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

25 収率 58% (油状物)。

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1. 10-1. 38 (2H, m), 1. 38-1. 86 (7H, m), 2. 22-2. 40 (3H, m), 2. 50 (2H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 66-2. 82 (3H, m), 2. 90-3. 15 (2H, m), 3. 45-3. 70 (3H, m), 4. 34 (1H, d, J = 14. 8 Hz), 4. 46 (1H, d, J = 14. 8 Hz), 6. 97 (1H, dd, J = 8. 6, 2. 6 Hz), 7. 10-7. 40 (11H, m), 7. 49 (1H, d, J = 8. 6 Hz).

## 実施例60

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-1-フェネチル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例18と参考例47で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製

5 処理を行い表題化合物を得た。

収率 40% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.35 (2H, m), 1.37-1.87 (7H, m), 2.17-2.30 (3H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.61-3.04 (6H, m), 3.41-3.55 (4H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.11-7.31 (11H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz).

10 J = 8.8 Hz).

## 実施例61

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例18と参考例48で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製

15 処理を行い表題化合物を得た。

収率 75% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.37 (2H, m), 1.38-1.85 (9H, m), 2.15-2.30 (3H, m), 2.49-2.68 (5H, m), 2.78-2.98 (3H, m), 3.16 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.29 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.58-3.71 (3H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.03-7.31 (11H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz).

20

## 実施例62

*N*-ベンジル-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例32で得られた化合物 (200 mg, 0.62 mmol) のアセトニトリル (6 mL) 溶液に、1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸 (89 mg, 0.62 mmol) 及び、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (104 mg, 0.68 mmol) を加え、ついで、ジシクロヘキシルカルボジイミド (141 mg, 0.68 mmol) を加えた。この混合物を80℃で1時間撹拌した。冷却後、反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル (20 mL) を加え不溶物をろ去した。母液を2規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗

25

淨し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 35 g, 酢酸エチルで溶出) で精製し表題化合物 (125 mg, 45%, 油状物) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約1:1の異性体混合物) δ 1.10-1.40 (2H, m), 1.41-1.88 (7H, m), 2.19-2.78 (8H, m), 2.80 (1.5H, s), 2.88 (1.5H, s), 3.21-3.82 (5H, m), 4.48-4.73 (2H, m), 7.11-7.37 (10H, m).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 0.25H<sub>2</sub>O: C, 74.38; H, 8.36; N, 9.29. Found: C, 74.38; H, 8.49; N, 9.09.

## 実施例63

10 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(4-ヒドロキシベンジル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例33で得られた化合物を用いて実施例62と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 45% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-2.00 (11H, m), 2.18-2.90 (9H, m), 3.20-3.83 (5H, m), 4.32 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.41 (1H, s), 4.69 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.69-6.76 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11-7.32 (5H, m).

## 実施例64

20 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-メチル-*N*-(1-ナフチルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例34で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 87% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約0.4:0.6の異性体混合物) δ 1.10-1.38 (2H, m), 1.39-1.93 (7H, m), 2.17 (0.60×2H, t like, J = 6.8 Hz), 2.32 (0.40×2H, t like, J = 7.4 Hz), 2.49-3.00 (9H, m), 3.10-3.83 (5H, m), 5.00-5.23 (2H, m), 7.11-7.60 (9H, m), 7.80-8.00 (3H, m).

## 実施例65

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-メチル-*N*-(2-ナフチルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例35で得られた化合物を用いて実施例62と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

5 収率 64% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約1:1の異性体混合物) δ 1.06-2.00 (9H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 2.41-2.56 (3H, m), 2.60-2.89 (6H, m), 3.20-3.84 (5H, m), 4.66-4.89 (2H, m), 7.11-7.88 (12H, m)。

#### 実施例66

10 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-*N*-(2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例41で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 54% (油状物)。

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約 1:1 の異性体混合物) δ 1.00-1.90 (9H, m), 2.14-2.30 (2H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.59-2.80 (4H, m), 2.86 (0.5×3H, s), 2.87 (0.5×3H, s), 2.98-3.17 (4H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.40-3.59 (2H, m), 3.69-3.82 (1H, m), 4.60-4.80 (0.5H, m), 5.01-5.16 (0.5H, m), 7.10-7.27 (9H, m)。

#### 実施例67

20 *N*-ベンジル-*N*-[3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピベリジニル]プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例36で得られた化合物を用いて実施例62と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 54% (油状物)。

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約0.4:0.6の異性体混合物) δ 1.60-1.90 (5H, m), 1.90-2.20 (2H, m), 2.30-2.53 (5H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 2.82 (0.6×3H, s), 2.87 (0.4×3H, s), 3.27-3.90 (5H, m), 4.54-4.75 (2H, m), 7.13-7.46 (9H, m)。

#### 実施例68

*N*-[3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピベリジニル]プロピル]-*N*-イソ

プロピル-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例37で得られた化合物を用いて実施例62と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 11% (油状物)。

5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約0.35:0.65の異性体混合物) δ 1.18 (0.35×6H, d, J = 7.0 Hz), 1.24 (0.65×6H, d, J = 7.0 Hz), 1.60-1.90 (4H, m), 2.00-2.23 (2H, m), 2.40-2.95 (11×0.65H, m), 3.24 (2H, dd, J = 10.0, 6.0 Hz), 3.38-3.55 (2×0.35H, m), 3.60-3.85 (1H, m), 3.90-4.10 (0.65H, m), 4.55-4.70 (0.35H, m), 7.28-7.50 (4H, m)。

#### 10 実施例69

*N*-[3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピベリジニル]プロピル]-*N*-シクロヘキシル-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例38で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

15 収率 57% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-2.20 (15H, m), 2.37-3.00 (12H, m), 3.15-4.40 (7H, m), 7.29-7.48 (4H, m)。

#### 実施例70

*N*-[3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピベリジニル]プロピル]-*N*-シク

20 ロベンチル-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例39で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 77% (油状物)。

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約0.3:0.7の異性体混合物) δ 0.80-2.00 (11H, m), 2.02-2.20 (2H, m), 2.30-2.80 (9H, m), 2.85 (3H, s), 3.15-3.35 (2H, m), 3.37-3.55 (3H, m), 3.57-3.85 (1H, m), 3.95-4.20 (0.7H, m), 4.35-4.60 (0.3H, m), 7.29-7.50 (4H, m)。

#### 実施例71

*N*-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピベリジニル]-2-ヒドロキシプロピル]-1-

メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例42で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 50% (油状物)。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76-2.50 (9H, m), 2.61-3.26 (6H, m), 2.78 (3H, s), 3.51-4.01 (5H, m), 7.10-7.46 (7H, m), 7.92-8.00 (2H, m).

Mass : MH<sup>+</sup> = 482

実施例72

1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-N-(1-ナフチルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例34と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 82% (油状物)。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約0.4:0.6の異性体混合物) δ 1.00-1.35 (2H, m), 1.35-1.90 (7H, m), 2.14 (0.60×2H, t like, J = 6.6 Hz), 2.29 (0.40×2H, t like, J = 7.5 Hz), 2.49 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.55-2.97 (4H, m), 3.09-3.70 (5H, m), 4.30-4.67 (2H, m), 5.02 (0.8H, s), 5.09 (1.2H, s), 7.11-7.60 (14H, m), 7.78-7.95 (3H, m).

実施例73

20 N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(シクロヘキシルメチル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例52で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 70% (油状物)。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.80-1.03 (2H, m), 1.04-1.38 (5H, m), 1.39-1.90 (13H, m), 2.16-2.32 (3H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.61-3.20 (7H, m), 3.63-3.75 (3H, m), 7.10-7.50 (10H, m).

実施例74

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-

ソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例51で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 82% (油状物)。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.38 (2H, m), 1.39-1.85 (7H, m), 2.23-2.36 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.66-2.80 (3H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.45-3.72 (3H, m), 4.35 (2H, s), 6.94-7.50 (14H, m).

実施例75

10 N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(4-ピリジルメチル)-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例50で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 63% (油状物)。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.86 (9H, m), 2.24-2.41 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.70-2.90 (3H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 3.50-3.74 (3H, m), 4.40 (2H, s), 7.05-7.50 (12H, m), 8.55 (2H, d, J = 5.8 Hz).

実施例76

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(2-クロロベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

20 参考例10と参考例53で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率72% (油状物)。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-1.35 (2H, m), 1.35-1.85 (7H, m), 2.23-2.37 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.69-2.90 (3H, m), 2.96-3.18 (2H, m), 3.58 (1H, dd, J = 8.4, 6.2 Hz), 3.69 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.48 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.58 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.10-7.64 (14H, m).

実施例77

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(3-クロロベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例54で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製

処理を行い表題化合物を得た。収率81% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-1.9 (9H, m), 2.23-2.37 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.67-2.83 (3H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.69 (2H, t like, J = 7.6 Hz), 4.30 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.41 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.0-7.5 (14H, m).

#### 実施例78

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(4-クロロベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例55で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率78% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-1.9 (9H, m), 2.23-2.36 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.67-2.83 (3H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.69 (2H, t like, J = 7.4 Hz), 4.35 (2H, s), 7.0-7.5 (14H, m).

#### 実施例79

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[4-(トリフロロメチル)ベンジル]-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例56で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率63% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.30 (2H, m), 1.35-1.85 (7H, m), 2.23-2.38 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.68-2.90 (3H, m), 2.99-3.13 (2H, m), 3.50-3.73 (3H, m), 4.44 (2H, s), 7.08-7.50 (12H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz).

#### 実施例80

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例57で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率74% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.0-1.9 (11H, m), 2.16-2.52 (10H, m), 2.68 (1H, dd, J = 17.0, 8.8 Hz), 2.82 (2H, br d, J = 11.4 Hz), 2.97-3.10 (1H, m), 3.22-3.50 (3H, m), 3.50-3.80 (6H, m), 7.0-7.6 (10H, m).

#### 実施例81

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(2-フリルメチル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例58で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率18% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.33 (2H, m), 1.40-1.86 (7H, m), 2.19-2.31 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.68 (1H, t, J = 8.8 Hz), 2.81 (2H, br d, J = 11.4 Hz), 2.92-3.10 (1H, m), 3.18 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.57-3.73 (3H, m), 4.31 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.44 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.20-6.30 (2H, m), 7.10-7.50 (11H, m).

#### 実施例82

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(4-メチルベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例59で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率40% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-1.37 (2H, m), 1.37-1.88 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.21-2.37 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.66-2.88 (3H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 3.65 (2H, t like, J = 8.0 Hz), 4.44 (2H, s), 7.05-7.60 (14H, m).

#### 実施例83

N-[3-(4-フルオロベンジル)-1-ピベリジニル]プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例64で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率43%。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 1.3-1.7 (2H, m), 1.75-2.10 (5H, m), 2.31 (1H, dd, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.56-2.71 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.92 (2H, t like, J = 12.4 Hz), 3.09-3.36 (4H, m), 3.53-3.70 (3H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 6.97-7.10 (2H, m), 7.17-7.24 (2H, m), 7.34-7.60 (5H, m).

#### 実施例84



N-[3-(4-ジクロロフェニル)-N-[3-(4-フルオロベンジル)-1-ピベリジニル]プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例65で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率65%。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 1.4-1.7 (2H, m), 1.70-2.10 (5H, m), 2.36 (1H, dd, J = 17.2, 9.8 Hz), 2.50-2.70 (3H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 (2H, t like, J = 12.0 Hz), 3.08-3.60 (4H, m), 3.50-3.70 (3H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 7.02 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.68-7.72 (2H, m).

#### 10 実施例85

1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-N-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例17と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率39% (油状物)。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.30 (2H, m), 1.30-1.85 (7H, m), 2.23-2.38 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.68-2.85 (3H, m), 2.96-3.13 (2H, m), 3.48-3.70 (3H, m), 4.48 (2H, s), 7.08-7.60 (14H, m).

#### 実施例86

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例60で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率76% (油状物)。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.2-1.9 (9H, m), 2.23-2.30 (3H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.60-2.73 (1H, m), 2.81 (2H, br d, J = 11.0 Hz), 2.95-3.14 (2H, m), 25 3.55 (1H, t, J = 7.7 Hz), 3.68 (2H, t like, J = 7.5 Hz), 4.52 (2H, s), 6.88 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.09-7.40 (11H, m).

#### 実施例87

1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例62と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率67% (油状物)。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約1:1の異性体混合物) δ 1.0-2.2 (11H, m), 2.3-3.8 (13H, m), 2.49 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.30-4.70 (2H, m), 5.25-5.40 (0.5H, m), 6.00-5 6.10 (0.5H, m), 6.91-7.50 (14H, m).

#### 実施例88

1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル)-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例63と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率73% (油状物)。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約0.4:0.6の異性体混合物) δ 1.0-2.2 (12H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.52 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.60-3.80 (13H, m), 4.30-4.60 (2H, m), 4.80-4.95 (0.6H, m), 5.60-5.80 (0.4H, m), 6.76-7.40 (14H, m).

#### 実施例89

1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-オキソ-3-ピベリジンカルボキサミド

参考例18と参考例61で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率77% (油状物)。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.35 (2H, m), 1.35-1.9 (7H, m), 1.9-2.2 (2H, m), 20 2.2-2.3 (3H, m), 2.4-2.65 (4H, m), 2.79 (2H, br d, J = 11.8 Hz), 2.95-3.10 (1H, m), 3.38-3.70 (3H, m), 4.31 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.1-7.31 (11H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz).

#### 実施例90

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-プロピル-3-ピロリジンカルボキサミド

実施例58で得られた化合物(100 mg, 0.24mmol)のDMF(1.5ml)溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム(60%, 12.4mg, 0.31mmol)を加えて室温で30分間撹拌した。続いてプロパルギルプロミド(34mg, 0.29mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。DMFを減圧留去後、酢酸エチル(10ml×2)及び1N-水酸化ナトリウム水溶液(10ml)で抽

出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(塩基性アルミナ 活性度III 3g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/1→1/0)に付した。目的画分を減圧濃縮して表題化合物(77mg, 71%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-1.9 (9H, m), 2.19 (1H, t, J = 2.6 Hz), 2.24-2.37 (3H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 16.8, 8.8 Hz), 2.87 (2H, br d, J = 11.0 Hz), 3.00-3.17 (1H, m), 3.34 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.65-3.76 (3H, m), 3.94 (1H, dd, J = 17.6, 2.6 Hz), 4.12 (1H, dd, J = 17.6, 2.6 Hz), 7.11-7.50 (10H, m).

#### 実施例91

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(2-メチルベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

2-メチルベンジルプロミドを用いて、実施例90と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率63% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-1.9 (9H, m), 2.25 (3H, s), 2.2-2.36 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.67-2.85 (3H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.4-3.6 (1H, m), 3.67 (2H, t like, J = 7.8 Hz), 4.40 (2H, s), 7.0-7.5 (14H, m).

#### 実施例92

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

2-フルオロベンジルプロミドを用いて、実施例90と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率83% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-2.0 (9H, m), 2.21-2.34 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.66-2.89 (3H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.13 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 8.6, 6.8 Hz), 4.45 (2H, s), 6.97-7.50 (14H, m).

#### 実施例93

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(2,2-トリフルオロエチル)-3-ピロリジンカルボキサミド

2,2-トリフルオロエチル トリフレートを用いて、実施例90と同様の反応と

精製処理を行い表題化合物を得た。収率 30% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.35 (2H, m), 1.4-1.85 (7H, m), 2.22-2.36 (3H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.65-2.90 (3H, m), 3.03-3.20 (1H, m), 3.37 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.60-3.80 (4H, m), 3.85-4.02 (1H, m), 7.10-7.30 (8H, m), 7.32-7.50 (2H, m).

#### 実施例94

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-N-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ピロリジンカルボキサミド

2,4-ジメトキシベンジルアルミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い合成した。1-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸 (698mg, 2.5mmol), DMF (0.024ml), ジクロロメタン (10ml) の混合物に氷冷下、オキサルクロリド (0.256ml, 3.0mmol) を加えて同温度で15分間、室温まで上昇させながら1時間撹拌した。得られた溶液を参考例17で得られた化合物 (416mg, 1.0mmol), トリエチルアミン (1.39ml, 10mmol), ジクロロメタン (15ml) の混合物に撹拌下、-20℃で加え0℃まで上昇させながら1時間撹拌した。飽和重曹水 (10ml×2), 飽和食塩水 (10ml) で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(塩基性アルミナ 活性度III 30g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物 (200mg)

をトリフルオロ酢酸 (4ml) に溶解し、70℃で4時間撹拌した。減圧濃縮後、飽和重曹水 (15ml) を加え酢酸エチル (20ml×2) で抽出し有機層を飽和重曹水 (10ml×2), 飽和食塩水 (10ml) で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(塩基性アルミナ 活性度III 30g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物 (200mg)

をトリフルオロ酢酸 (4ml) に溶解し、70℃で4時間撹拌した。減圧濃縮後、飽和重曹水 (15ml) を加え酢酸エチル (20ml×2) で抽出し有機層を飽和重曹水 (10ml×2), 飽和食塩水 (10ml) で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(塩基性アルミナ 活性度III 10g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮し、N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-N-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド (75mg, 50%) を得た。この化合物と2-

トリフルオロベンジルプロミドを用いて、実施例90と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率76% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-2.1 (9H, m), 2.26 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.31-2.44 (1H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.72-2.90 (3H, m), 2.96-3.16 (2H, m), 3.53

(1H, dd, J = 8.4, 5.8 Hz), 3.67 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.52 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.70 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.10-7.39 (9H, m), 7.48-7.65 (2H, m).

## 実施例95

5 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸 (358mg, 2.5mmol), DMF (0.023ml), ジクロロメタン (10ml) の混合物に氷冷下、オキサリルクロリド (0.256ml, 3.0mmol) を加えて同温度で15分間、室温まで上昇させながら1時間攪拌した。得

10 られた溶液を参考例66で得られた化合物 (449mg, 1.0mmol)、トリエチルアミン (1.39ml, 10mmol)、ジクロロメタン (15ml) の混合物に攪拌下、-20℃で加え0℃まで上昇させながら1時間攪拌した。飽和重曹水 (15ml) を加え有機溶媒を減圧留去後、酢酸エチル (15ml × 3) で抽出し有機層を飽和重曹水 (5ml × 3)、飽和食塩水 (5ml) で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をラムクロマトグラフィー (シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0-9/1) に付した。目的画分を減圧濃縮し表題化合物の遊離塩基 (383mg) を得た。

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.95 (9H, m), 2.15-2.35 (3H, m), 2.51 (2H, d, J=6.6Hz), 2.6-3.1 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.19 (1H, t, J=9.1Hz), 3.6-3.8 (3H, m), 7.05-7.45 (7H, m), 7.55-7.75 (2H, m).

20 遊離塩基 (383mg) をメタノールに溶解し1N塩化水素ジエチルエーテル溶液 (2ml) を加えて減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 (370mg, 0.70mmol, 収率70%) を吸湿性アモルファスとして得た。

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 61.27; H, 6.65; Cl, 6.46; F, 10.38; N, 7.66. Found: C, 61.29; H, 6.60; Cl, 6.37; F, 10.44; N, 7.69.

## 実施例96

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-N-(3-メチルフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例67で得られた化合物 (395mg) を用いて実施例95と同様の反応と精製処理

を行い表題化合物の遊離塩基 (420mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.95 (9H, m), 2.1-2.4 (3H, m), 2.38 (3H, s), 2.51 (2H, d, J=6.6Hz), 2.55-2.9 (3H, m), 2.76 (3H, s), 2.95-3.25 (2H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.05-7.35 (7H, m).

5 遊離塩基 (420mg) を実施例95と同様の方法で表題化合物 (405mg) に変換した。

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 68.20; H, 7.97; Cl, 7.19; N, 8.52. Found: C, 68.18; H, 8.12; Cl, 7.10; N, 8.63.

## 実施例97

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-N-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

10 参考例68で得られた化合物 (395mg) を用いて実施例95と同様の反応と精製処理を行い表題化合物の遊離塩基 (318mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.95 (9H, m), 2.05-2.35 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.45-3.25 (6H, m), 2.51 (2H, d, J=6.6Hz), 2.75 (0.5×3H, s), 2.76 (0.5×3H, s), 3.4-3.8 (1H, m), 4.0-4.25 (1H, m), 7.0-7.35 (9H, m).

15 遊離塩基 (318mg) を実施例95と同様の方法で表題化合物 (283mg) に変換した。

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.7H<sub>2</sub>O: C, 67.71; H, 8.00; Cl, 7.14; N, 8.46. Found: C, 67.68; H, 7.97; Cl, 7.36; N, 8.50.

## 実施例98

20 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(4-シアノフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例69で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

IR (KBr) 2230 cm<sup>-1</sup>.

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21-1.99 (9H, m), 2.03-2.54 (6H, m), 2.78 (3H, s), 2.58-3.15 (4H, m), 3.58-3.78 (3H, m), 7.10-7.36 (7H, m), 7.77 (2H, d, J=8.0Hz).

## 実施例99

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3-シアノフェニル)-1-メチル

## -5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例70で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

IR (KBr) 2232  $\text{cm}^{-1}$ .

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16-2.00 (9H, m), 2.10-2.59 (5H, m), 2.78 (3H, s), 2.59-3.09 (3H, m), 3.09-3.40 (2H, m), 3.54-3.81 (3H, m), 7.09-7.32 (5H, m), 7.41-7.70 (4H, m).

## 実施例100

N-[3-(2-ベンジル-4-モルホリニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-

## 10 3-ピロリジンカルボキサミド

参考例71で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.78 and 2.81 (3H, s $\times$ 2), 2.19-3.15 (14H, m), 3.28-3.90 (6H, m), 7.10-7.32 (10H, m).

## 15 参考例1

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸 (8.59g, 60mmol)、アニリン (5.59g, 60mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.92g, 66mmol) の DMF (60ml) 溶液に N-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (17.95g, 90mmol) を加えて室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に飽和重曹水 (120ml) を加えジクロロメタン (120ml $\times$ 5) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル170g, 酢酸エチル/メタノール=1/0 $\rightarrow$ 9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物を減圧濃縮して表題化合物 (11.04g, 51mmol, 84%) を白色結晶として得た。

- 20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (1H, dd, J=9.9, 17.1Hz), 2.81 (1H, dd, J=8.4, 17.1Hz), 2.88 (3H, s), 3.15-3.31 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 3.77 (1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 7.10-7.32 (10H, m).

mp 163-165 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (1H, dd, J=9.9, 17.1Hz), 2.81 (1H, dd, J=8.4, 17.1Hz), 2.88 (3H, s), 3.15-3.31 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 3.77 (1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 7.10-7.32 (10H, m).

- J=7.0, 9.6Hz), 7.14 (1H, t, J=7.3Hz), 7.34 (2H, dd, J=7.3, 8.0Hz), 7.53 (2H, d, J=8.0Hz), 7.60 (1H, br s).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84. Found: C, 66.00; H, 6.44; N, 12.89.

## 5 参考例2

N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

3,4-ジクロロアニリンを用いて参考例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率58%。

mp 164-166 $^{\circ}\text{C}$

- 10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (1H, dd, J=10.0, 17.0Hz), 2.78 (1H, dd, J=7.8, 17.0Hz), 2.89 (3H, s), 3.16-3.33 (1H, m), 3.59 (1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 3.78 (1H, dd, J=6.6, 9.6Hz), 7.38 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.97 (1H, br s).  
Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 50.19; H, 4.21; Cl, 24.69; N, 9.76. Found: C, 50.22; H, 4.26; Cl, 24.54; N, 9.94.

## 15 参考例3

N-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例1で得られた化合物 (2.00g, 9.2mmol) を DMF (20ml) に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム (60%, 733mg, 18mmol) を加えて同温度で1時間撹拌した。続いて1-ブロモ-3-クロロプロパン (1.81ml, 18mmol) を加えて氷冷下で30分、室温まで上昇させながら1時間撹拌した。氷冷下で水 (100ml) を加え酢酸エチル (50ml $\times$ 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60g, 酢酸エチル/メタノール=1/0 $\rightarrow$ 9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮して表題化合物 (2.43g, 純度 $^1\text{H}$  NMR より約80%) を無色油状物として得た。

- 25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.95-2.15 (2H, m), 2.24 (1H, dd, J=9.3, 17.0Hz), 2.68 (1H, dd, J=8.5, 17.0Hz), 2.77 (3H, s), 2.95-3.25 (1H, m), 3.19 (1H, t, J=8.8Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.65 (1H, dd, J=7.0, 8.8Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 7.1-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m).

## 参考例4

*N*-(4-クロロブチル)-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサ

## ミド

1-ブromo-4-クロロブタンを用いて参考例3と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58-1.89 (4H, m), 2.23 (1H, dd, J=9.3, 16.7Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 2.97-3.25 (2H, m), 3.50-3.81 (5H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.36-7.53 (3H, m).

## 参考例5

*N*-(5-クロロペンチル)-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-ブromo-5-クロロペンタンを用いて参考例3と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.87 (6H, m), 2.23 (1H, dd, J=9.3, 16.3Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 2.95-3.24 (2H, m), 3.52 (2H, t, J=6.4Hz), 3.59-3.77 (3H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.38-7.53 (3H, m).

## 参考例6-1

2-[[[(1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジン)カルボニル]アニリノ]酢酸エチル

参考例1で得られた化合物(2.00g, 9.2mmol)をDMF(20ml)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(60%, 916mg, 23mmol)を加えて同温度で1時間撹拌した。続いてブromo酢酸エチル(3.05ml, 28mmol)を加えて氷冷下で30分、室温で6時間撹拌した。反応液を氷冷下で0.5*N*塩酸(100ml)に注ぎ酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)70g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→95/5)に付した。目的画分を減圧濃縮して表題化合物(2.43g, 8.0mmol, 87%)を得た。mp 72-74°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 2.28 (1H, dd, J=9.4, 16.4Hz), 2.75 (1H, dd, J=7.8, 16.4Hz), 2.78 (3H, s), 3.1-3.35 (2H, m), 3.6-3.8 (1H, m), 4.22 (2H, q, J=7.2Hz), 4.26 (1H, d, J=17.1Hz), 4.45 (1H, d, J=17.1Hz), 7.3-7.55 (5H, m).

## 参考例6-2

2-[[[(1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジン)カルボニル]アニリノ]酢酸

参考例6-1で得られた化合物(1.83g, 6.0mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、8*N*水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)を加えて室温で10時間撹拌した。1*N*塩酸(13ml)を加え減圧濃縮し残留物に酢酸エチルを加え無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾過後、減圧濃縮して表題化合物(1.54g, 5.6mmol, 93%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.35 (1H, dd, J=9.0, 17.0Hz), 2.75-2.95 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.1-3.35 (2H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=17.4Hz), 4.45 (1H, d, J=17.4Hz), 7.3-7.55 (5H, m).

## 参考例6-3

*N*-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例6-2で得られた化合物(829mg, 3.0mmol)、トリエチルアミン(0.627ml, 4.5mmol)をTHF(15ml)に溶解し、-15°Cでクロロギ酸エチル(0.43ml, 4.5mmol)を加えて-15°Cから-10°Cで30分間撹拌した。続いて-10°Cで水素化ホウ素ナトリウム(227mg, 6.0mmol)を水(1.5ml)に溶解した溶液を加え-10°Cから0°Cで1時間撹拌した。0°Cで1*N*塩酸を加え有機溶媒を減圧留去後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→95/5)に付した。目的画分を減圧濃縮して表題化合物(662mg, 2.5mmol, 84%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.27 (1H, dd, J=9.5, 16.9Hz), 2.71 (1H, dd, J=8.4, 16.9Hz), 2.78 (3H, s), 3.0-3.25 (1H, m), 3.22 (1H, t, J=8.9Hz), 3.66 (1H, dd, J=6.6, 8.9Hz), 3.7-4.1 (4H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.3-7.55 (3H, m).

## 参考例6-4

*N*-(2-クロロエチル)-*N*-フェニル-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例6-3で得られた化合物(659mg, 2.5mmol)、トリフェニルホスフィン(857mg, 3.3mmol)、四塩化炭素(10ml)の混合物を加熱還流下1時間撹拌した。不

溶物を濾別し、不溶物を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル40g、酢酸エチル/メタノール=1/0→95/5）に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(365mg、

5 1.3mmol, 52%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.25 (1H, dd, J=9.3, 16.9Hz), 2.70 (1H, dd, J=8.2, 16.9Hz), 2.78 (3H, s), 2.95-3.25 (1H, m), 3.21 (1H, t, J=8.9Hz), 3.55-3.75 (3H, m), 4.00 (1H, dt, J=13.9, 6.2Hz), 4.11 (1H, dt, J=13.9, 6.6Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m)。

#### 10 参考例7

N-[3-クロロプロピル]プロピル-N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例2で得られた化合物を用いて参考例3と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。純度H NMRより約50%。

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.15 (2H, m), 2.28 (1H, dd, J=9.7, 17.1Hz), 2.6-2.8 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.95-3.2 (1H, m), 3.24 (1H, t, J=9.2Hz), 3.56 (2H, t, J=6.4Hz), 3.66 (1H, dd, J=7.0, 9.2Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.57 (1H, d, J=8.6Hz)。

#### 参考例8-1

20 N-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例1で得られた化合物(2.40g, 11mmol)をDMF(22ml)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(60%, 880mg, 22mmol)を加えて同温度で1時間撹拌した。続いて2-(2-プロモエチル)-1,3-ジオキサラン(2.58ml, 22mmol)を加えて80℃で12時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し水(45ml)を加えジクロロメタン(45ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル70g、酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1）に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物をジイソプロピルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶化し沈殿物を濾取した。沈殿物をジイソプロピルエーテルで洗浄後

、減圧乾燥して表題化合物(2.47g, 7.8mmol, 70%)を淡黄色結晶として得た。

mp108-110℃

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91 (2H, dt, J=4.4, 7.3Hz), 2.23 (1H, dd, J=9.1, 16.9Hz), 2.70 (1H, dd, J=8.0, 16.9Hz), 2.77 (3H, s), 2.95-3.15 (1H, m), 3.18 (1H, t, J=9.1Hz), 3.66 (1H, dd, J=6.9, 9.1Hz), 3.75-4.0 (6H, m), 4.93 (1H, t, J=4.4Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m)。

#### 参考例8-2

N-[2-ホルミルエチル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

10 参考例8-1で得られた化合物(1.95g, 6.1mmol)を1N塩酸(10ml)に溶解し室温で18時間撹拌した。ジクロロメタン(20ml×3)で抽出し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物(1.66g, 6.1mmol, 99%)を淡黄色油状物として得た。

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.23 (1H, dd, J=9.4, 16.6Hz), 2.6-2.8 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.95-3.15 (1H, m), 3.18 (1H, t, J=9.1Hz), 3.61 (1H, dd, J=6.9, 9.1Hz), 3.98 (1H, dt, J=14.0, 6.6Hz), 4.14 (1H, dt, J=14.0, 6.9Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 9.77 (1H, t, J=1.9Hz)。

#### 参考例9

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-メチルアニリン 2塩酸塩

20 4-ベンジルピペリジン(3.51g, 20mmol)、DBU(0.030ml, 0.2mmol)のTHF(40ml)溶液に撹拌下、-20℃でアクロレイン(90%, 1.49ml, 20mmol)のTHF(5ml)溶液を5分間かけて滴下し、-20℃から-10℃に上昇させながら1時間撹拌した。続いて-10℃でp-トルイジン(2.14g, 20mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(8.48g, 40mmol)を順に加えて室温まで上昇させながら23時間撹拌した。飽和重曹水(160ml)、水を加え酢酸エチル(60ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100g、酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1→4/1）に付した。目的画分を減圧濃縮し油状のN-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-メチルアニリン(4.07g, 12.6mmol, 63%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.95 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=6.8Hz), 2.55 (2H, d, J=6.6Hz), 2.85-3.0 (2H, m), 3.13 (2H, t, J=6.4Hz), 6.51 (2H, d, J=8.4Hz), 6.98 (2H, d, J=8.4Hz), 7.1-7.35 (5H, m).

- 5 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-メチルアニリン (4.07g, 12.6mmol) に 2-プロパノール (20ml)、4N塩化水素 (酢酸エチル溶液, 8ml) を加えて析出した沈殿物を濾取した。沈殿物を 2-プロパノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 (4.52g, 11mmol, 57%) を白色結晶として得た。

mp 182-192°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.45-2.6 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.55 (6H, m), 7.1-7.45 (9H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 65.34; H, 8.22; Cl, 17.53; N, 6.93. Found: C, 65.24; H, 8.38; Cl, 17.37; N, 6.98.

#### 参考例10

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]アニリン 2塩酸塩

- 15 アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。  
収率47%。

mp 217°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.44-1.56 (2H, m), 1.81-1.84 (3H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.62 (2H, d, J=6.6Hz), 2.85-2.96 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.48-3.56 (4H, m), 7.25-7.65 (10H, m).

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 64.61; H, 8.00; N, 7.18. Found: C, 64.71; H, 7.92; N, 7.32.

#### 参考例11

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-*tert*-ブチルアニリン 2塩酸塩

- 25 4-*tert*-ブチルアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率51%。

mp 203-213°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.27 (9H, s), 1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 3.0-3.7 (6H, m), 7.1-7.4 (7H, m), 7.44 (2H, d,

J=8.4Hz).

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·0.2H<sub>2</sub>O: C, 68.07; H, 8.77; Cl, 16.07; N, 6.35. Found: C, 68.10; H, 8.80; Cl, 15.85; N, 6.35.

#### 参考例12

5 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-5-インダニルアミン 2塩酸塩

- 5-アミノインダンをを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率28%。

mp 175°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.42-1.50 (2H, m), 1.87-1.93 (3H, m), 2.08-2.15 (4H, m), 2.61 (2H, d, J=6.6Hz), 2.82-2.94 (6H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.26-3.54 (4H, m), 7.12 (1H, d, J=7.8Hz), 7.24-7.41 (7H, m).

Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·0.25H<sub>2</sub>O: C, 67.67; H, 8.25; N, 6.57. Found: C, 67.73; H, 7.97; N, 6.50.

#### 参考例13

15 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-メトキシアニリン 2塩酸塩

- 4-メトキシアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率38%。

mp 154-159°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.4-1.95 (5H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.7-3.0 (2H, m), 3.0-3.55 (6H, m), 3.76 (3H, s), 7.02 (2H, d, J=8.8Hz), 7.1-7.45 (7H, m).

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl·0.4H<sub>2</sub>O: C, 63.12; H, 7.90; Cl, 16.94; N, 6.69. Found: C, 63.12; H, 7.84; Cl, 16.71; N, 6.78.

#### 参考例14

25 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3, 4-ジメトキシアニリン 2塩酸塩

- 3, 4-ジメトキシアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率61%。

mp 149-159°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m),

2. 75-3.0 (2H, m), 3.0-3.65 (6H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 7.03 (2H, s), 7.05-7.4 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{29}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.0H_2O$ : C, 60.13; H, 7.90; Cl, 15.43; N, 6.10. Found: C, 60.13; H, 7.72; Cl, 15.26; N, 6.06.

#### 5 参考例15

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,4-ジエトキシアニリン 2塩酸塩

3,4-ジエトキシアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率24%。

mp 160°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.38-1.51 (8H, m), 1.89-1.96 (3H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.63 (2H, d, J=6.6Hz), 2.86-2.94 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 4.13-4.23 (4H, m), 7.02-7.39 (8H, m).

Anal. Calcd for  $C_{24}H_{34}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.6H_2O$ : C, 62.51; H, 8.23; N, 5.83. Found: C, 62.30; H, 8.10; N, 5.84.

#### 15 参考例16

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-クロロアニリン 2塩酸塩

4-クロロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率70%。

mp 155-159°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (5H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.5 (6H, m), 6.85 (2H, d, J=9.2Hz), 7.1-7.4 (7H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{27}ClN_2 \cdot 2HCl$ : C, 60.66; H, 7.03; Cl, 25.58; N, 6.74. Found: C, 60.85; H, 6.81; Cl, 25.33; N, 6.79.

#### 参考例17

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3-クロロアニリン 2塩酸塩

3-クロロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率41%。

mp 202°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53-2.01 (7H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.66-2.92 (2H, m),

3.08-3.20 (4H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.61-6.69 (3H, m), 7.07-7.30 (6H, m).  
Anal. Calcd for  $C_{21}H_{27}ClN_2 \cdot 2HCl \cdot 0.1H_2O$ : C, 60.39; H, 7.04; N, 6.71. Found: C, 60.33; H, 6.93; N, 6.84.

#### 参考例18

5 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,4-ジクロロアニリン 2塩酸塩

3,4-ジクロロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率53%。

mp 203°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.49-1.76 (5H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.79-3.17 (6H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.75 (1H, d, J=2.6Hz), 7.17-7.30 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{25}Cl_2N_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ : C, 54.92; H, 6.36; N, 6.10. Found: C, 55.11; H, 6.64; N, 6.37.

#### 参考例19

15 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,4-ジフルオロアニリン 2塩酸塩

3,4-ジフルオロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率53%。

mp 177°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53-1.75 (5H, m), 1.94-1.98 (2H, m), 2.51-2.54 (2H, m), 2.66-2.84 (2H, m), 3.06-3.10 (4H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 6.67-6.77 (1H, m), 7.11-7.34 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{25}F_2N_2 \cdot 2HCl$ : C, 60.43; H, 6.76; N, 6.71. Found: C, 59.93; H, 6.67; N, 6.74.

#### 参考例20

25 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-2,4-ジフルオロアニリン 2塩酸塩

2,4-ジフルオロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率43%。

mp 181°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53-1.75 (5H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.50-2.54 (2H, m),



2. 56-2.84 (2H, m), 3.05-3.18 (4H, m), 3.37-3.43 (2H, m), 6.72-6.94 (2H, m), 7.04-7.34 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{28}F_3N_2 \cdot 2HCl \cdot 1.0H_2O$ : C, 57.93; H, 6.95; N, 6.43. Found: C, 57.46; H, 7.04; N, 6.14.

#### 参考例21

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-2,6-ジフルオロアニリン 2塩酸塩

2,6-ジフルオロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率15%。

mp 168°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.41-1.50 (2H, m), 1.83-2.08 (5H, m), 2.61 (2H, d,  $J=6.4$ Hz), 2.82-2.94 (2H, m), 3.12-3.55 (6H, m), 7.06-7.42 (8H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{28}F_2N_2 \cdot 2HCl$ : C, 60.43; H, 6.66; N, 6.71. Found: C, 60.27; H, 6.66; N, 6.64.

#### 参考例22

15 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3-クロロ-4-フルオロアニリン 2塩酸塩

3-クロロ-4-フルオロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率40%。

mp 197°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53-1.75 (5H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.85 (2H, m), 3.07-3.10 (4H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 6.84 (1H, dd,  $J=3.0, 6.0$ Hz), 7.13-7.34 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{24}ClF_2N_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ : C, 56.96; H, 6.60; N, 6.33. Found: C, 57.12; H, 6.43; N, 6.46.

#### 参考例23

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-(トリフルロメチル)アニリン 2塩酸塩

4-(トリフルロメチル)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率36%。

mp 168°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.56-1.75 (5H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.04-3.18 (4H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 6.70 (2H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.16-7.40 (7H, m).

5 Anal. Calcd for  $C_{24}H_{27}F_3N_2 \cdot 2HCl$ : C, 58.80; H, 6.50; N, 6.23. Found: C, 58.64; H, 6.47; N, 6.32.

#### 参考例24

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン 2塩酸塩

10 3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率19%。

mp 185°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.50-1.76 (5H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.86 (2H, m), 3.08-3.24 (4H, m), 3.40-3.47 (2H, m), 7.05-7.34 (8H, m).  
15 Anal. Calcd for  $C_{24}H_{25}F_6N_2 \cdot 2HCl \cdot 1.0H_2O$ : C, 51.60; H, 5.65; N, 5.23. Found: C, 51.69; H, 5.54; N, 5.43.

#### 参考例25

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン 2塩酸塩

20 4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率35%。

mp 175°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.54-1.75 (5H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.12-3.19 (4H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 6.68 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.16-7.34 (7H, m).

25 Anal. Calcd for  $C_{24}H_{27}F_3N_2O \cdot 2HCl \cdot 1.1H_2O$ : C, 54.45; H, 6.48; N, 5.77. Found: C, 54.26; H, 6.17; N, 5.97.

#### 参考例26

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-1-ナフチルアミン 2塩酸塩

1-アミノナフタレンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率48%。

mp 175°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.55-1.75 (5H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m),  
5 2.80-2.90 (2H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.33-3.45 (4H, m), 6.82-6.86 (1H, m),  
7.16-7.37 (7H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 8.21-8.26 (1H, m).

Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·1.0H<sub>2</sub>O: C, 66.81; H, 7.62; N, 6.23. Found: C,  
66.60; H, 7.53; N, 6.25.

#### 参考例27

10 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3-フェニルアニリン 2塩酸塩

3-アミノピフェニルを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率55%。

mp 164-169°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.4-1.9 (5H, m), 1.9-2.2 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m),  
15 2.7-3.0 (2H, m), 3.0-3.55 (6H, m), 6.95-7.1 (1H, m), 7.1-7.55 (11H, m), 7.64  
(2H, d, J=7.0Hz).

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·0.9H<sub>2</sub>O: C, 68.46; H, 7.62; Cl, 14.97; N, 5.91.  
Found: C, 68.55; H, 7.62; Cl, 14.87; N, 5.96.

#### 参考例28

20 3-(ベンジルオキシ)-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]アニリン 2塩酸塩

3-(ベンジルオキシ)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率58%。

mp 134-139°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.4-1.9 (5H, m), 1.9-2.15 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m),  
25 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.5 (6H, m), 5.08 (2H, s), 6.6-6.85 (3H, m), 7.1-7.5  
(11H, m).

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl: C, 68.98; H, 7.44; Cl, 14.54; N, 5.75. Found:  
C, 68.90; H, 7.37; Cl, 14.23; N, 5.74.

#### 参考例29

4-(ベンジルオキシ)-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]アニリン 2塩酸塩

4-(ベンジルオキシ)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率72%。

mp 160-170°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.4-1.95 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m),  
2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.5 (6H, m), 5.12 (2H, s), 7.05-7.5 (14H, m).

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl: C, 68.98; H, 7.44; Cl, 14.54; N, 5.75. Found:  
10 C, 68.73; H, 7.41; Cl, 14.24; N, 5.64.

#### 参考例30

3-(4-ベンジル-1-ピペリジン)プロピルアミン

4-ベンジルピペリジン (24.6 g, 140 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (250 mL) 溶液に、*N*-(3-プロモプロピル)フタルイミド (37.5 g, 140 mmol)、純  
15 いて、炭酸カリウム (38.7 g, 280 mmol) を加え、室温で 14 時間撹拌した。反

応液に水 (200 mL) を加え、酢酸エチル(300 mL×2) で抽出した。有機層を水 (400 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (400 mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウム上で乾燥、シリカゲル (100 g) を通してろ過 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して2-[3-(4-ベン

20 ジル-1-ピペリジン)プロピル]-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオン 27.4 g (収率 69%) を得た。この化合物 500 mg (1.38 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に、ヒドラジン-水混合物 (345 mg, 6.9 mmol) を加え、90°Cで2時間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ去し、母液を減圧濃縮した。残渣に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチル/テトラヒドロフラン = 1/1 混合溶媒 (20 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリルから結晶化させて表題化合物 329 mg (収率 95%) を得た。

mp 59-61°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-*d*<sub>2</sub>O) δ 1.20-1.38 (2H, m), 1.40-1.70 (5H, m), 1.71-1.89 (2H,

2. 26-2.43 (2H, m), 2.53 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.0 Hz),  
2.90-3.00 (2H, m), 7.10-7.30 (5H, m).

#### 参考例31

1-(3-アミノプロピル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール

5 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンをを用いて参考例30と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

#### 収率67%

mp 102-104°C

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.80 (5H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.30-2.50 (4H, m),  
2.72 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 4.80 (2H, br), 7.20-7.50 (4H, m).

#### 参考例32

N-ベンジル-3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-1-プロパンアミン

15 参考例30で得られた化合物 (500 mg, 2.15 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、ベンズアルデヒド (323 mg, 2.20 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を0°Cで滴下し、室温で1時間攪拌した。この溶液に、0°Cで酢酸 (168 mg, 2.80 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下し、ついでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (593 mg, 2.80 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル/テトラヒドロフラン = 1/1 混合溶媒 (10 mL) を加え、不溶物をろ去した。母液を濃縮後、得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 50 g, 酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール = 4/1で溶出) で精製し表題化合物 (340 mg, 49%, 油状物) を得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.88 (10H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.52 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.66 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.88-3.00 (2H, m), 3.78 (2H, s),  
7.11-7.36 (10H, m).

#### 参考例33

4-([3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]アミノ)メチルフェノール

4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて参考例32と同様の反応と精製処理を

行い表題化合物を得た。

収率 59% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-2.00 (9H, m), 2.40 (2H, t like, J = 7.0 Hz), 2.50 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.68 (2H, t like, J = 7.0 Hz), 2.88-3.00 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.80-4.66 (2H, br), 6.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.4 Hz),  
5 7.10-7.31 (5H, m).

#### 参考例34

3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-N-(1-ナフチルメチル)-1-プロパンアミン

1-ナフトアルデヒドを用いて参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 57% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.35 (2H, m), 1.37-1.93 (7H, m), 2.22 (1H, br s), 2.37 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.47 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.8 Hz),  
2.85-2.95 (2H, m), 4.24 (2H, s), 7.10-7.32 (4H, m), 7.39-7.57 (4H, m),  
15 7.76-7.90 (2H, m), 8.09-8.13 (2H, m).

#### 参考例35

3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-N-(2-ナフチルメチル)-1-プロパンアミン

2-ナフトアルデヒドを用いて参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

20 収率 43% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.35 (2H, m), 1.40-1.93 (8H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.49 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.80-3.00 (2H, m),  
3.95 (2H, s), 7.09-7.32 (5H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 7.76-7.84 (4H, m).

#### 参考例36

25 1-[3-(ベンジルアミノ)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール

参考例31で得られた化合物を用いて参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 48% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.90 (6H, m), 2.06 (2H, t, d, J = 13.4, 4.4 Hz), 2.33-2.52

(4H, m), 2.73 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.80-2.86 (2H, m), 3.80 (2H, m), 7.20-7.50 (9H, m).

# 参考例37

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(イソプロピルアミノ)プロピル]-4-ピペリジノール

5

参考例31で得られた化合物とアセトンを用いて、参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 45%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.24 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-2.00 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 7.3 Hz),

3.20-3.40 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.7 Hz).

# 参考例38

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(シクロヘキシルアミノ)プロピル]-4-ピペリジノール

15

参考例31で得られた化合物とシクロヘキサノンを用いて、参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 58%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.40 (6H, m), 1.50-1.96 (10H, m), 2.08 (2H, td, J = 11.6, 4.4 Hz), 2.38-2.60 (4H, m), 2.77-2.92 (4H, m), 2.80-3.40 (1H, br),

7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.8 Hz).

# 参考例39

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(シクロペンチルアミノ)プロピル]-4-ピペリジノール

25

参考例31で得られた化合物とシクロペンタノンを用いて、参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 57%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.40-2.20 (13H, m), 2.30-2.60 (2H, m), 3.00-3.60 (8H, m), 5.62 (1H, s), 7.43 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.50 (2H, d, J = 9.2 Hz), 9.06 (1H, br s).

# 参考例40

4-ベンジル-1-(3-クロロプロピル)ピペリジン

4-ベンジルピペリジン (100 mg, 0.57 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、1-クロロ-3-ヨードプロパン (117 mg, 0.57 mmol)、続いて、トリエチルアミン (58 mg, 0.57 mmol) を加え、室温で 14 時間撹拌した。反応液に水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL×2) で抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた油状物をラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 50 g, 酢酸エチル /*N*-ヘキサノール = 1/20で溶出) で精製し表題化合物 (86 mg, 60% 油状物) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-2.05 (9H, m), 2.43 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.53 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.58 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.12-7.33 (5H, m).

# 参考例41

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-2-インダンアミン

15

参考例40で得られた化合物 (755 mg, 3 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、2-アミノインダン (266 mg, 2 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液及びトリエチルアミン (304 mg, 3 mmol) を加え、80℃で 5 時間加熱撹拌した。溶液を減圧濃縮後、残さをラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 60 g, 酢酸エチルで溶出) で精製し表題化合物 (150 mg, 22% 油状物) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.32 (2H, m), 1.38-1.88 (8H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.51 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.67-3.00 (6H, m), 3.16 (2H, dd, J = 15.4, 7.0 Hz), 3.61 (1H, qui., J = 7.0 Hz), 7.12-7.32 (9H, m).

# 参考例42

[1-(3-アニリノ-2-ヒドロキシプロピル)-4-ピペリジニル]-(4-フルオロフェニル)メタノン

(4-フルオロフェニル) (4-ピペリジニル)メタノン 塩酸塩 (1.05 g, 4.3 mmol) を酢酸エチル (50 mL) 及び規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) の溶液に加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸

マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。残留物をアセトニトリル (30 mL) に溶解し、*N*-(2-オキシニルメチル)アニリン (700 mg, 4.7 mmol) を加え、24時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g, 酢酸エチル/メタノール = 9/1) で精製し、表題化合物 (510 mg, 33%, 油状物) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.57-1.86 (4H, m), 2.11-2.52 (4H, m), 2.86-3.33 (5H, m), 3.78-3.81 (1H, m), 4.62-4.64 (1H, m), 5.64 (1H, br), 6.47-6.60 (3H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 8.02-8.09 (2H, m).

#### 参考例43

#### 10 5-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジンカルボン酸

イタコン酸 (25 g, 190 mmol) にアニリン (18 g, 190 mmol) を加え、150°C で1時間加熱還流させた。冷却後、得られた粗結晶をメタノール (200 mL) にて再結晶して表題化合物 (35 g, 90%) を得た。

mp 188-189°C (メタノール).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.60-2.86 (2H, m), 3.20-3.50 (1H, m), 3.92-4.10 (2H, m), 7.14 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.37 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.64 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 12.80 (1H, br s).

Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83. Found: C, 64.34; H,

5.53; N, 6.91.

#### 参考例44

#### 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

ベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 76%.

mp 192-193°C (メタノール).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.69-2.92 (2H, m), 3.14-3.30 (1H, m), 3.43-3.59 (2H, m), 4.39 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 4.53 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 7.19-7.38 (5H, m), 10.29 (1H, br s).

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Found: C, 65.80; H,

5.84; N, 6.48.

#### 参考例45

#### 1-シクロヘキシル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

シクロヘキシルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 62%.

mp 186-187°C (メタノール-エチルエーテル).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.00-1.77 (10H, m), 2.34-2.57 (2H, m), 3.08-3.23 (1H, m), 3.30-4.00 (4H, m).

#### 10 参考例46

#### 1-ブチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

*N*-ブチルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 67% (油状物).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.93 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.23-1.59 (4H, m), 2.64-2.88 (2H, m), 3.19-3.40 (3H, m), 3.56-3.74 (2H, m), 7.20-7.60 (1H, br).

#### 参考例47

#### 5-オキソ-1-フェネチル-3-ピロリジンカルボン酸

フェネチルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 60%.

mp 185-186°C (メタノール).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.54-2.88 (4H, m), 3.05-3.21 (1H, m), 3.40-3.62 (4H, m), 7.19-7.40 (5H, m), 7.70-8.20 (1H, br).

#### 25 参考例48

#### 5-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)-3-ピロリジンカルボン酸

3-フェニルプロピルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 51%.

mp 88–90°C (酢酸エチル).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78–1.93 (2H, m), 2.57–2.80 (4H, m), 3.09–3.69 (5H, m), 7.15–7.32 (5H, m), 8.34 (1H, br s).

参考例49

5 1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

4-メトキシベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 83%.

mp 153–155°C (メタノール).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.61–2.86 (2H, m), 3.08–3.24 (1H, m), 3.39–3.55 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.33 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.46 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.82–6.89 (2H, m), 7.13–7.20 (2H, m), 7.50–9.00 (1H, br).

参考例50

5-オキソ-1-(4-ピリジルメチル)-3-ピロリジンカルボン酸

4-(7-アミノメチル)ピリジンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 15%.

mp 190–191°C (水-メタノール).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.25–2.71 (2H, m), 3.15–3.57 (3H, m), 4.36 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.47 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.23 (2H, d, J = 5.6 Hz), 8.53 (2H, d, J = 5.6 Hz).

参考例51

1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

4-フルオロベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 72%.

mp 142–143°C (メタノール).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.64–2.88 (2H, m), 3.11–3.27 (1H, m), 3.41–3.57 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.97–7.32 (4H, m), 9.40–10.40 (1H, br).

参考例52

1-(シクロヘキシルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

(アミノメチル)シクロヘキサンをを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

5 収率 50%.

mp 96–97°C (メタノール-ジエチルエーテル).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.80–1.32 (5H, m), 1.50–1.80 (6H, m), 2.66–2.89 (2H, m), 3.04–3.35 (3H, m), 3.55–3.73 (2H, m), 6.40–7.20 (1H, br).

参考例53

10 1-(2-クロロベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

2-クロロベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 77%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.62–2.87 (2H, m), 3.14–3.30 (1H, m), 3.42–3.58 (2H, m), 4.60 (2H, s), 7.22–7.40 (4H, m).

15 参考例54

1-(3-クロロベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

3-クロロベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 69%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.60–2.90 (2H, m), 3.10–3.28 (1H, m), 3.45–3.60 (2H, m), 4.58 (2H, s), 7.20–7.45 (4H, m).

参考例55

1-(4-クロロベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

4-クロロベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 66%.

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.65–2.90 (2H, m), 3.10–3.30 (1H, m), 3.45–3.61 (2H, m), 4.53 (2H, s), 7.34 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.6–8.5 (1H, br).

参考例56

5-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ピロリジンカルボン酸

4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 69%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.80-2.84 (2H, m), 3.19-3.35 (1H, m), 3.46-3.61 (2H, m), 4.53 (2H, s), 7.36 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.60 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.6-8.2 (1H, br).

5

#### 参考例57

1-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

2-モルホリノエチルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 44%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.45-2.81 (8H, m), 3.13-3.76 (9H, m), 9.2-9.6 (1H, br).

#### 参考例58

1-(2-フリルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

フルフリルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 63%。

mp 155-156°C (エタノール)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60-2.85 (2H, m), 3.12-3.28 (1H, m), 3.51-3.68 (2H, m), 4.39 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.53 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.26 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.31-6.34 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.30-10.00 (1H, br).

20

#### 参考例59

1-(4-メチルベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

4-メチルベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 79%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.33 (3H, s), 2.61-2.87 (2H, m), 3.09-3.25 (1H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 4.34 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.48 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.12 (4H, s), 7.2-7.8 (1H, br).

#### 参考例60

1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

2,6-ジフルオロベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を

行い表題化合物を得た。収率 62%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.40-2.60 (2H, m), 3.10-3.60 (3H, m), 4.46 (2H, s), 7.05-7.16 (2H, m), 7.37-7.50 (1H, m), 12.4-12.8 (1H, br).

#### 参考例61

5 1-ベンジル-6-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸

ジエチル=2-メチレンペンタンジオアート (Tetrahedron Lett. 1989, 30, 7381) (1.00g, 5.0mmol) をエタノール (1.5ml) に溶解し、ベンジルアミン (0.546ml, 5.0mmol) を加えて 60°C で 6 日間撹拌した。反応液を減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/1→1/0) に付した。

10 目的画分を減圧濃縮し 1-ベンジル-6-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチル (1.01g, 3.9mmol, 収率 77%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.85-2.25 (2H, m), 2.35-2.85 (3H, m), 3.3-3.55 (2H, m), 4.12 (2H, qd, J = 7.2 Hz, 2.0 Hz), 4.52 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.71 (1H, d, J = 14.8 Hz), 7.2-7.4 (5H, m).

15 1-ベンジル-6-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチル (261mg, 1mmol) をメタノール (1ml) に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.2ml) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に 1N-塩酸 (1.5ml) を加え、生じた沈殿物をろ取り、水洗後減圧乾燥して表題化合物 (200mg, 86%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.30 (2H, m), 2.43-2.90 (3H, m), 3.34-3.52 (2H, m), 4.46 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.77 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.23-7.36 (5H, m), 8.6-9.4 (1H, br).

#### 参考例62

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-1-インダナミン 二塩酸塩

1-インダナミンを用いて参考例41と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 33%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.4-1.9 (6H, m), 2.0-2.3 (3H, m), 2.3-2.6 (2H, m), 2.6-3.6 (1H, m), 4.74 (1H, br s), 7.17-7.4 (8H, m), 7.7-7.9 (1H, m), 9.2-9.8 (2H, br).

#### 参考例63

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフ  
ルアミン 二塩酸塩

1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン 塩酸塩を用いて参考例41と同様の  
反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率56%。

<sup>5</sup> <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.4-3.4 (24H, m), 4.46 (1H, br s), 7.0-7.5 (8H, m), 7.71  
(1H, br d, J = 6.2 Hz), 9.2-10.0 (2H, br).

#### 参考例64

N-[3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピベリジニル]プロピル]アニリン 二塩酸塩

4-(4-フルオロベンジル)ピベリジンとアニリンを用いて参考例9と同様の反応  
と精製処理を行い表題化合物を得た。収率54%。

mp 230°C (dec.)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.35-1.9 (5H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m),  
2.83 (2H, br t, J=11.5Hz), 3.11 (2H, br t, J=7.4Hz), 3.24 (2H, br t, J=6.8Hz),  
3.42 (2H, br d, J=10.6Hz), 6.9-7.2 (9H, m).

<sup>15</sup> Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub> · 2HCl · 0.8H<sub>2</sub>O: C, 60.96; H, 7.45; N, 6.77; Cl, 17.14;  
F, 4.59. Found: C, 61.02; H, 7.37; N, 6.76; Cl, 17.04; F, 4.30.

#### 参考例65

3,4-ジクロロ-N-(3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピベリジニル]プロピル)アニ  
リン 二塩酸塩

<sup>20</sup> 4-(4-フルオロベンジル)ピベリジンと3,4-ジクロロアニリンを用いて参考例9  
と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率48%。

mp 203-209°C (dec.)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.35-2.05 (7H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.6-3.3 (6H, m),  
3.41 (2H, br d, J=10.6Hz), 6.57 (1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 6.75 (1H, d, J=2.7Hz),  
<sup>25</sup> 7.05-7.3 (5H, m).

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub> · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O: C, 52.85; H, 5.91; N, 5.87. Found:  
C, 52.90; H, 6.12; N, 5.94.

#### 参考例66

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-3-(トリフルオロメチル)アニ

#### ン 二塩酸塩

3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を  
行い表題化合物を合成した。収率56%。

mp 167-173°C (dec.)

<sup>5</sup> <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.4-2.1 (7H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.6-2.95 (2H, m),  
2.95-3.3 (2H, m), 3.13 (2H, t, J=6.6Hz), 3.41 (2H, br d, J=11.6Hz), 6.75-6.95  
(3H, m), 7.1-7.4 (6H, m).

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub> · 2HCl · 0.8H<sub>2</sub>O: C, 56.97; H, 6.65; N, 6.04. Found:  
C, 56.87; H, 6.64; N, 6.10.

#### 10 参考例67

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-3-メチルアニリン 二塩酸塩

o-トルイジンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得  
た。収率57%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.4-2.25 (7H, m), 2.31 (3H, s), 2.45-3.5 (10H, m),  
<sup>15</sup> 6.95-7.4 (9H, m).

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl · 0.2H<sub>2</sub>O: C, 66.22; H, 8.18; N, 7.02; Cl, 17.77.  
Found: C, 66.30; H, 8.12; N, 6.99; Cl, 17.56.

#### 参考例68

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-2-メチルアニリン 二塩酸塩

<sup>20</sup> o-トルイジンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得  
た。収率69%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.4-2.25 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.45-3.5 (10H, m), 6.9-7.4  
(9H, m).

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl · 1.0H<sub>2</sub>O: C, 63.91; H, 8.29; N, 6.78; Cl, 17.15.  
<sup>25</sup> Found: C, 64.01; H, 8.18; N, 6.74; Cl, 16.93.

#### 参考例69

N-[3-(4-ベンジル-1-ピベリジニル)プロピル]-4-シアノアニリン

4-シアノアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物  
を得た。



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19-1.39 (2H, m), 1.45-1.96 (7H, m), 2.42-2.49 and 2.56-2.60 (2H and 2H, m), 2.90-2.97 and 3.15-3.24 (2H and 2H, m), 6.17-6.30 (1H, br s), 6.45 (2H, d, J=9.0Hz), 7.14-7.42 (7H, m).

#### 参考例70

5 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-シアノアニリン

3-シアノアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.40 (2H, m), 1.41-1.95 (7H, m), 2.42-2.49 and 2.56-2.60 (2H and 2H, m), 2.91-2.98 and 3.11-3.19 (2H and 2H, m), 6.68-6.74 (2H, m), 6.89-6.93 (1H, m), 7.14-7.30 (6H, m).

#### 参考例71

N-[3-(2-ベンジル-4-モルホリニル)プロピル]アニリン

2-ベンジルモルホリン(J. Pharm. Pharmacol. 1990, 42, 797)とアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62-2.10 (4H, m), 2.45 (2H, t, J=6.6Hz), 2.61-2.93 (4H, m), 3.16 (2H, t, J=6.2Hz), 3.58-3.93 (3H, m), 6.54-6.75 (3H, m), 7.11-7.29 (7H, m).

#### 実験例

(1) ヒトCCR5ケモカインレセプターのクローニング

20 ヒト脾臓 cDNA から PCR 法で CCR5 遺伝子のクローニングを行った。0.5 ng の脾臓 cDNA (東洋紡, QUI CK-Clone cDNA) を鋳型とし、Samson が報告 (Biochemistry 35 (11), 3362-3367 (1996)) し

ている CCR5 遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット

5'-CAGGATCCGATGATTATCAAGTGTCAAGTCCAA-3' と

25 5'-TCTAGATCACAGGCCACAGATATTTCTGCTCC-3' を

各 25 pmol ずつ添加し、TakaRa EX Taq (宝酒造) を使用して、PCR 反応を DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー) にて行った (反応条件: 95℃で1分間、60℃で1分間、75℃で5分間を30サイクル)。その PCR 産物をアガロースゲル電気泳動し、約 1.0 kb の DNA 断片を回収した後、

Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、CCR5 遺伝子をクローニングした。

(2) ヒト CCR5 発現用プラスミドの作製

上記で得られたプラスミドを制限酵素 XbaI (宝酒造) と BamHI (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動して約 1.0 kb の DNA 断片を回収した。その DNA 断片と XbaI と BamHI で消化した動物細胞用発現プラスミド pcDNA3.1 (フナコシ) を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連結して、大腸菌 JM109 のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミド pCKR5 を得た。

10 (3) ヒト CCR5 発現用プラスミドの CHO-K1 細胞への導入と発現

10%ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含む Ham F12 培地 (日本製薬) を用いてティッシュカルチャーフラスコ 750 ml (ベクトンディキンソン) で生育させた CHO-K1 細胞を 0.5 g/L トリプシン-0.2 g/L EDTA (ライフテックオリエンタル) で剥がした後、細胞を PBS (ライフテックオリエンタル) で洗浄して遠心 (1000 rpm, 5分) し、PBS で懸濁した。次に、ジーンバルサー (パイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、D

NA を細胞に導入した。即ち、0.4 cm ギャップのキュベットに  $8 \times 10^6$  細胞と 10 μg のヒト CCR5 発現用プラスミド pCKR5 を加え、電圧 0.25 kV、キャパシタンス 960 μF でエレクトロポレーションした。その後、細胞を 10%ウシ胎児血清を含む Ham F12 培地に移し、24時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン (ライフテックオリエンタル) を 500 μg/ml になるように加えた 10%ウシ胎児血清を含む Ham F12 培地で懸濁し、 $10^4$  細胞/ml となるように希釈して 96 ウエルプレート (ベクトンディキンソン) に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。

25 次に、得られたジェネティシン耐性株を 96 ウエルプレート (ベクトンディキンソン) で培養した後、耐性株の中から CCR5 発現細胞を選択した。即ち、200 pM の [<sup>125</sup>I]-RANTES (アマージャム) をリガンドとして添加した アッセイバッファー (0.5% BSA, 20 mM HEPES (和光純薬, pH

本発明における化合物 (I) を有効成分として含有するCCR 5拮抗剤 (例、HIV感染症予防治療剤、AIDS予防治療剤など) は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

製剤例

5 1. カプセル剤

- (1) 実施例51で得られた化合物 40mg
  - (2) ラクトース 70mg
  - (3) 微結晶セルロース 9mg
  - (4) ステアリン酸マグネシウム 1mg
- 10 1カプセル 120mg
- (1)、(2) と (3) および (4) の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

- (1) 実施例51で得られた化合物 40mg
  - (2) ラクトース 58mg
  - (3) コーンスターチ 18mg
  - (4) 微結晶セルロース 3.5mg
  - (5) ステアリン酸マグネシウム 0.5mg
- 15 1錠 120mg

- (1)、(2)、(3)、(4) の2/3および (5) の1/2を混和後、顆粒化する。これに残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

産業上の利用可能性

- 25 本発明の式 (I) で表される化合物又はその塩は優れたCCR 5拮抗作用を有するので、人における種々のHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療のために有利に使用できる。

7. 2) を含むハムF12培地) 中で室温にて40分間結合反応を行い、氷冷したPBSで洗浄後、1M NaOHを50μl/ウェルで添加し攪拌して、γ-カウンターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、CHO/CCR 5株を選択した。

5 (4) CCR 5拮抗作用に基づく化合物の評価

96ウェルマイクロプレートに5×10<sup>4</sup>細胞/ウェルでCHO/CCR 5株を播種し、24時間培養して培地を吸引除去後、試験化合物 (1μM) 含んだアッセイバッファーを各ウェルに加え、リガンドである (125I) - RANT ES (アマーシャム) を100pMになるように添加後、室温で40分間反応した。次に、アッセイバッファーを吸引除去後、冷却したPBSで2回洗浄した。次に、200μlのマイクログリンチ-20 (バックカード) を各ウェルに加え、トップカウント (バックカード) で放射活性を計測した。

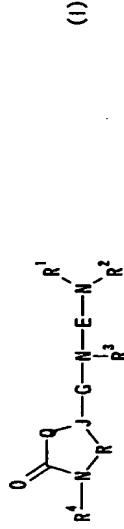
前記の方法に従って、試験化合物のCCR 5結合阻害率を測定した。結果を表1) に示す。

15 表1

実施例番号	1.0μMにおける阻害率 (%)
1	57
8	24
13	40
17	22
23	95
38	82
51	92
52	76
62	67
76	91
84	92
93	90

## 請求の範囲

(1) 式:



5 (式中、R<sup>1</sup>は炭化水素基を、R<sup>2</sup>は炭素数2以上の炭化水素基を示し、またR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有しているもよい環を形成してもよく、R<sup>3</sup>は置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有しているもよい複素環系を、R<sup>4</sup>は水素原子、置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有しているもよい複素環系を、Eはオキソ基以外の置換基を有しているもよい2価の鎖状炭化水素基を、GはCOまたはSO<sub>2</sub>を、Jは窒素原子または置換基を有しているもよいメチン基を、QおよびRはそれぞれ結合手または置換基を有しているもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基を示す。)で表される化合物またはその塩。

(2) R<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基でR<sup>2</sup>がC<sub>2-6</sub>アルキル基またはC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基であるか、またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有しているもよい環を形成しており、R<sup>3</sup>が置換基を有しているもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有しているもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基または置換基を有しているもよい複素環系で、R<sup>4</sup>が水素原子、置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基または置換基を有しているもよい複素環系で、Eがオキソ基以外の置換基を有しているもよいC<sub>2-6</sub>アルキル基、置換基を有しているもよい複素環系で、GがCOまたはSO<sub>2</sub>で、Jが窒素原子または置換基を有しているもよいメチン基で、QおよびRがそれぞれ結合手または置換基を有しているもよいC<sub>1-3</sub>アルキル基である請求項1記載の化合物。

(3) R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有しているもよい環を形成している請求項1または2記載の化合物。

(4) 置換基を有しているもよい環がそれぞれ置換基を有しているもよい1-ビペリジル基または1-ピペラジニル基である請求項3記載の化合物。

(5) 1-ビペリジル基または1-ピペラジニル基の置換基が(1)ベンゼン環にハロゲン基を有しているもよいフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル、(2)ヒドロキシを有しているもよいジフェニルメチル、(3)ベンゼン環にハロゲンを有しているもよいベンゾイル、(4)2-フェニルエテン-1-イル、(5)ハロゲンを有しているもよいフェニル、(6)ヒドロキシ、(7)フェノキシまたは(8)ベンジルオキシである請求項4記載の化合物。

(6) 置換基を有しているもよい環が置換基を有しているもよい1-ビペリジニル基である請求項3記載の化合物。

(7) 1-ビペリジニル基の置換基がベンゼン環にハロゲンを有しているもよいベンジル基である請求項6記載の化合物。

(8) R<sup>3</sup>が(1)C<sub>1-6</sub>アルキル基、(2)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、(3)ヒドロキシ基を有しているもよいベンジル基、(4)ナフチルメチル基、(5)置換基として①ハロゲンを有しているもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、②ハロゲンを有しているもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、③フェニル、④シアノ、⑤ベンジルオキシまたは⑥ハロゲン原子を有しているもよいフェニル基、(6)ナフチル基、(7)インダニル基または(8)テトラヒドロナフチル基である請求項1または2記載の化合物。

(9) R<sup>3</sup>が置換基としてC<sub>1-4</sub>アルキルもしくはハロゲンを有しているもよいフェニル基である請求項1または2記載の化合物。

(10) Eがヒドロキシを有しているもよいC<sub>2-6</sub>ポリメチレンである請求項1または2記載の化合物。

(11) R<sup>4</sup>が(1)水素原子、(2)①ハロゲン、②ピリジル、③モルホリノ、④フリル、⑤エチニルまたは⑥C<sub>3-8</sub>シクロアルキルを有しているもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(3)ベンゼン環に①ハロゲン、②C<sub>1-4</sub>アルキル、③ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>アルキルまたは④C<sub>1-4</sub>アルコキシを有しているもよいフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルまたは(4)C<sub>3-8</sub>シクロアルキルである請求項1または2記載の化合物。

(12) R<sup>4</sup>が①置換基としてハロゲンまたはアリルを有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基または②ベンゼン環にハロゲンまたはベンジル基である請求項1または2記載の化合物。

(13) -N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>が置換基を有していてもよい1-ピペリジニル基、Eがトリメチレン基、R<sup>3</sup>が置換基を有していてもよいフェニル基、GがCO、JがCHで、かつQおよびRがそれぞれメチレン基である請求項1記載の化合物。

(14) R-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-R<sup>1</sup>-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、1-ベンジル-R-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-R<sup>1</sup>フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、R-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-R<sup>1</sup>-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-R<sup>1</sup>フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、R-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-R<sup>1</sup>-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-R<sup>1</sup>フェニル-3-ピロリジンカルボキサミドおよびR-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-R<sup>1</sup>フェニル-1-(2,2-トリフルオロエチル)-3-ピロリジンカルボキサミドから選ばれた化合物またはその塩。

(15) 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

(16) 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

(17) ケモカインレセプター拮抗剤である請求項16記載の組成物。

(18) CCR5拮抗剤である請求項16記載の組成物。

(19) HIVの感染症の予防・治療剤である請求項16記載の組成物。

(20) AIDSの予防・治療剤である請求項16記載の組成物。

(21) AIDSの病態進行抑制剤である請求項16記載の組成物。

(22) さらにプロテアーゼ阻害剤または/および逆転写酵素阻害剤を組み合わせてなる請求項19記載の組成物。

(23) 逆転写酵素阻害剤ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、アバカビル、ネビラビン、デラビルジンまたはエファビレンツである請求項22記載の組成物。

(24) プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビル、アムプ

レナビルまたはネルフィナビルである請求項22記載の組成物。

(25) 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグとプロテアーゼ阻害剤または/および逆転写酵素阻害剤とのHIVの感染症の予防・治療のための使用。

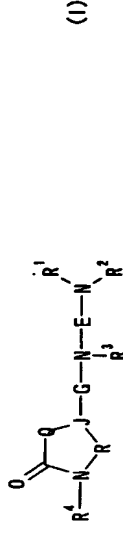
(26) 式：



(式中、R<sup>1</sup>は炭化水素基を、R<sup>2</sup>は炭素数2以上の炭化水素基を示し、またR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。) で表わされる化合物またはその塩と式：

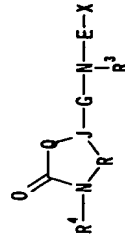


(式中、R<sup>4</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、Jは窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、QおよびRはそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基を、R<sup>5</sup>はカルボキシ基、またはスルホン酸基またはそれらの塩または反応性誘導体を示す。) で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：



(式中、GはCOまたはSO<sub>2</sub>を示し、他の記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法。

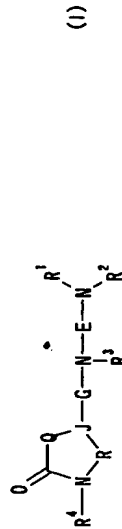
(27) 塩基の存在下、式：



(式中、R<sup>3</sup>は置換基を有している炭化水素基または置換基を有しているもよい複素環基を、R<sup>4</sup>は水素原子、置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有しているもよい複素環基を、Eはオキソ基以外の置換基を有しているもよい2価の鎖状炭化水素基を、GはCOまたはSO<sub>2</sub>を、Jは窒素原子または置換基を有しているもよいメチン基を、QおよびRはそれぞれ結合手または置換基を有しているもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基を、Xは脱離基を示す。)で表される化合物またはその塩と式:



10 (式中、R<sup>1</sup>は炭化水素基を、R<sup>2</sup>は炭素数2以上の炭化水素基を示し、またR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有しているもよい環を形成してもよい。)で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式:



15 (式中、各記号は前記と同意義である。)で表される化合物またはその塩の製造法。

(28) 請求項1記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするケモカイン受容体活性を抑制する方法。

20 (29) ケモカイン受容体活性を抑制する薬剤の製造のための請求項1記載の化合物の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP00/02765	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. <sup>7</sup> C07D207/277, 401/06, 14, 403/06, 405/14, 413/06, 461K31/4015, 454, 454S, 496, 5377, 55, A61P31/18, 43/00	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D207/277, 401/06, 14, 403/06, 405/14, 413/06, 461K31/4015, 454, 454S, 496, 5377, 55, A61P31/18, 43/00	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
A	WO, 97/44329, A1 (TELJIN LIMITED), 27 November, 1997 (27.11.97) & JP, 09-309877, A & EP, 914319, A1 & AU, 3135497, A 1-27, 29
A	GB, 1522686, A (CIBA-GEIGY AG), 23 August, 1978 (23.08.78) & JP, 51-125745, A & US, 4013445, A & DE, 2548231, A & FR, 2289498, A & CH, 611773, A & AU, 8619475, A 1-27, 29
A	WO, 96/24607, A1 (GRUPPO LEPETIT S.P.A.), 15 August, 1996 (15.08.96) & JP, 10-504040, A & EP, 801655, A1 & CA, 2212372, A & AU, 9647858, A 1-27, 29
Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.	
* Special categories of cited documents: "A" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "F" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 07 August, 2000 (07.08.00)	
Date of mailing of the international search report 15 August, 2000 (15.08.00)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	
Authorized officer	
Facsimile No.	
Telephone No.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02765

Continuation of item 1 of first sheet

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 28

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 28 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II

Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:Remark on Protest ☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/02765

発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

I. C1' C07D207/277, 401/06, 14, 403/06, 405/14, 413/06, 61K31/4015, 454, 4545, 496, 5377, 55, A61P31/18, 43/00

H. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07D207/277, 401/06, 14, 403/06, 405/14, 413/06, A61K31/4015, 454, 4545, 496, 5377, 55, A61P31/18, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリ*	引用文献名、及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	WO, 97/44329, A1 (TEIJIN LIMITED) 27. 11. 1997 (27. 11. 97) & JP, 09-309877, A & EP, 914319, A1 & AU, 3135497, A	1-27, 29
A	GB, 1522686, A (CIBA-GEIGY AG) 23. 8. 1978 (23. 08. 78) & JP, 51-125745, A & US, 4013445, A & DE, 2548231, A & FR, 2289498, A & CH, 611773, A & AU, 8619475, A	1-27, 29
A	WO, 96/24607, A1 (GRUPPO LEPETIT S. P. A.) 15. 8. 1996 (15. 08. 96) & JP, 10-504040, A & EP, 801655, A1 & CA, 2212372, A & AU, 9647858, A	1-27, 29

☐ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの  
「E」 国際出願日以前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に基き提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に及ぼす文献  
「P」 国際出願日以前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を終了した日

07. 08. 00

国際調査報告の発送日

15.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JIP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (補読のある職員)

榎本 佳子

印

4P 9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/02765

第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)  
 第18条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成できなかった。

1. ☒ 請求の範囲 28 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
 つまり、  
 請求の範囲 28 は、手術又は治療による人体の処置方法及び人体の診断方法であり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の発明の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続表 (1)) (1998年7月)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**